

425238

-2 MAY



P.- 57.266

B 29997

Case 5468 A

9-12-75

Pat. No: CO7D;AGAK

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

establecida en 235 East 42nd Street, Nueva York 17, Nueva York, Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA PIRIMI  
DIN-4-(3H)-ONA"

(Clase Internacional CO7d)

17-4-74.

425238

5-2-30



Esta invención se relaciona con sistemas  
anulares heterocíclicos condensados y particularmente  
en los cuales un sistema anular de quinolina, de nafta-  
leno o de piridina es condensado a 2-metil-, 2-etil-,  
5 o 2-acetil-pirimidin-4(3H)-ona o una 4(3H)-ona del áci-  
do pirimidin-2-carboxílico o un derivado de la misma, y  
su empleo como agentes antialérgicos. Más particularmen-  
te, se relaciona con las 2-alquilpirimido[4,5-b]quino-  
lin-4(3H)-onas, las 2-alquilpirido[4,5-b]pirimidon-4(3H)-  
10 -onas en donde el alquilo es metilo o etilo, y los co-  
rrespondientes derivados de 2-acetilo, los ácidos 2-car-  
boxílicos de pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-onas, los  
ácidos 2-carboxílicos de benzo[g]quinazolin-4(3H)-ona,  
y los ácidos 2-carboxílicos de pirido[2,3-b]pirimidin-  
15 -4(3H)-ona; los ésteres, amidas y sales farmacéuticamen-  
te aceptables de los mismos, los cuales son útiles como  
inhibidores de las reacciones alérgicas, y especialmen-  
te de la asma bronquial.

Las reacciones alérgicas, los síntomas  
20 que resultan de una interacción de antígeno-anticuerpo,  
se manifiestan por sí mismas en una amplia variedad de  
formas y en órganos y tejidos difusamente diferentes.  
Una de las reacciones alérgicas que más incapacitan y  
debilitan es el asma, un estado funcional de los bron-  
quios caracterizado por ataques periódicos y espasmódi-  
25

17-4-74.

425238



cos de falta de aliento, resuello con dificultad y ronquera, accesos de tos y expectoración de mucosa.

Han sido extensivos los esfuerzos para descubrir agentes medicinales para aliviar los síntomas del estado fisiológico anormal. Ya en 1910, Matthews, Brit. Med. J., 1, 441 (1910) reportó los efectos bronco dilatadores de la epinefrina. Desde entonces, Chen y Schmidt, J. Pharmacol. Exper. Therap., 24, 339 (1924) reportaron el uso de la efedrina alcaloide como un broncodilatador oralmente eficaz con el mismo espectro de actividad que la epinefrina. En 1940, Konzett, Arch. Exp. Path. Pharmac. 197, 27 (1940) manifestó los efectos del potente broncodilatador en aerosol el isoprote renol. Cullum y colaboradores, Brit. J. Pharmacol. Exp. 35, 141 (1969) reportaron la farmacología del solbutamol, un potente broncodilatador de duración prolongada, y activo a través tanto de la administración oral como en aerosol. Muchas preparaciones broncodilatadoras contienen teofilina. Estas generalmente son menos potentes que las aminas simpatomínicas tales como el isoproterenol y el solbutamol, y son ineficaces en la administración en aerosol.

Recientemente, Cox y colaboradores, Adv. in Drug Res., 5, 115 (1970) describieron la farmacología del cromoglicato de disodio  $\angle$ 1,3-bis-(2-carboxicro

25  
17-4-74.

425238



mon-5-iloxi)-2-hidroxiopropano, Intal $\bar{7}$ , un agente útil en el tratamiento de la asma bronquial. No es un broncodilatador pero intervienen sus efectos terapéuticos por medio de un mecanismo singular de acción. Sufr

5 la falta de eficacia oral y, para obtener resultados óptimos, se administra por medio de inhalación como un inhalante sólido.

Un número de pirimido $\bar{4}$ ,5- $\bar{b}$ quinolinas (1,3-diazaacridinas) se describen en el arte (J. Chem. Soc., 727 (1927); J. Hetero. Chem. 2, 99 (1970); J. Am. Chem. Soc. 78, 5108 (1956); y J. Chem. Soc., 552 (1948). Sin embargo, ninguna de ellas contiene un grupo carboxi

10 o un derivado funcional del mismo, es decir, un éster, amida, cloruro ácido, con la excepción del ácido 2,4-di

15 hidroxipirimido $\bar{4}$ ,5- $\bar{b}$ quinolin-5-carboxílico, su éster metílico, amida y cloruro ácido; el éster metílico del ácido 5-carboxílico de 1,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-

20 pirimido $\bar{4}$ ,5- $\bar{b}$ quinolin-2,4-diona; y el ácido 5-carboxílico de 10-metil-2,3,4,10-tetrahidropirimido $\bar{4}$ ,5- $\bar{b}$ quinolin-2,4-diona y su éster metílico. Los productos fueron investigados como antagonistas de la reboflavina potenciales. Taylor y colaboradores, J. Am. Chem. 78, 5108 (1956) describen la 2-metilpirimido $\bar{4}$ ,5- $\bar{b}$ quinolin-4(3H)-ona. Ningunos derivados 2-carboxi sustituidos se descri

25 ben en la literatura.

17-4-74.

425238



5 La pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona conocida cuando se ensayó por medio de la prueba de anafilaxis cutánea pasiva (PCA), que se describe posteriormente en la presente, proporciona solamente 33% de protección en las ratas a una dosis de 3,0 mg./kg. a través de la vía de administración intravenosa. Es, con relación a los compuestos de esta invención, de valor marginal como un agente antialérgico.

10 En la serie de la benzo[g]quinazolin-4(3H)-ona de los compuestos de la Fórmula II, ningunos análogos en donde un grupo carboxi (o un éster o amida del mismo) está unido directamente al núcleo aparecen haber sido descritos en el arte. Sin embargo, la 2-carbetoximetilbenzo[g]quinazolin-4(3H)-ona es descrita por Reid y colaboradores, Ber. 96, 1218 (1963).  
15 Ninguna utilidad se reportó para el compuesto. Proporcionó 49% de protección en la prueba PCA cuando se administró intravenosamente a una dosis de 3,0 mg./kg. En la hidrólisis ácida sufre de descarboxilación fácil  
20 a temperatura ambiente a la 2-metilbenzo[g]quinazolin-4(3H)-ona (Reid y colaboradores, Ber, 95, 3042, 1962), la cual muestra poca o ninguna actividad en la prueba PCA.

25 La benzo[g]quinazolin-4(3H)-ona, el compuesto relacionado con la Fórmula II, es reportada

17-4-74.

425238

F-2 MA



5 en la Patente de La India No. 74.146, 2 de marzo de 1963, (C.A. 60, 1773f, 1964) como activa como broncodilatador. Cuando se ensayó en la prueba PCA que se describe más adelante se observó que proporcionaba 31% de protección en ratas a una dosis de 3,0 mg./kg. por medio de la vía de administración intravenosa. Es, cuando mucho, de valor marginal en el tratamiento de las alergias bronquiales.

10 La preparación de las pirido[2,3-d]pirimidinas que contienen un grupo 5-carboxi o 5-carbalcoxi es descrita por Fatutta, Gazz. Chim. Ital. 93, (5), 576-84 (1963); C.A. 59, 6401 (1963). No se reportó ninguna utilidad para los productos. Mulvey y colaboradores, J. Org. Chem. 29, 2903-7 (1964) reportaron la síntesis de las pirido[2,3-d]pirimidinas que tienen un  
15 grupo 6-carboxi, 6-carboxamido, o 6-carbalcoxi. No aparecen reportes en la literatura de los ácidos 2-carboxílicos de pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, ésteres, o amidas de la Fórmula III siguiente. La preparación de  
20 la 2-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona y su empleo como agente salurético y estimulador de la circulación se describe en la Patente sudafricana No. 6.902.561, concedida el 21 de octubre de 1969 (C.A. 72, 125071s, 1970).

25

Aunque los agentes anteriormente mencio-

17-4-74.

425238

13

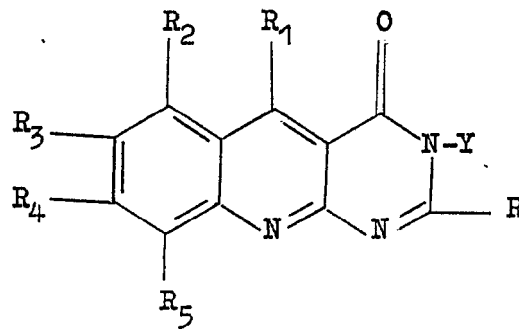


nados representan contribuciones sobresalientes con respecto al tratamiento de la asma, muchos de ellos ejercen el efecto secundario indeseable de la estimulación cardíaca.

5

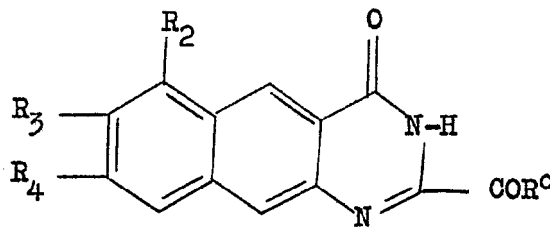
Se ha encontrado que las pirimidinas condensadas que tienen las fórmulas:

10



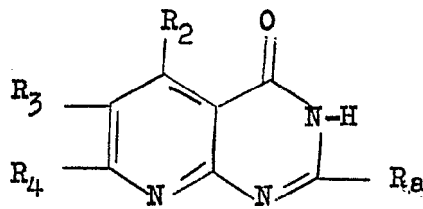
...I

15



....II

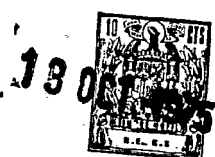
20



...III

25

17-4-74.



425238

P.- 57.266

5 y las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de las mismas ejercen potentes efectos alérgicos en los mamíferos, incluyendo el hombre, por medio de un mecanismo similar a la Intal. En contraste con la Intal, muchos de estos compuestos son efectivos a través de la vía de administración intraperitoneal y oral, así como a través de la vía de administración de inhalación e intravenosa.

En las anteriores fórmulas:

10 R se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, acetilo, y COR<sup>o</sup> en donde R<sup>o</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidroxilo, alcoxi, hidroxialcoxi, amino, hidroxiamino; R<sub>a</sub> es acetilo o COR<sup>o</sup>;

15 Y se selecciona del grupo que consiste de (a) hidrógeno y (b) alquilo, carbalcoxialquilo, carboxialquilo,  $-(CH_2)_m-O-CO-C_6H_5$  y  $(CH_2)_m-O$ -alcanoilo;

con la condición de que cuando R<sup>o</sup> sea amino o hidroxiamino, Y es hidrógeno;

20 m es un entero de 2 hasta, e incluyendo, 4;

R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo y fenilo;

25 cada una de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halo, benciloxi, metiltio y metilsulfinilo;

425238



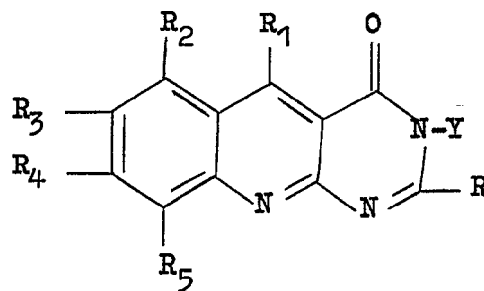
$R_2$  y  $R_3$ ,  $R_3$  y  $R_4$  cuando se toman juntas son alquilendioxi y se selecciona del grupo que consiste de metilendioxi y etilendioxi.

5 Los términos "alquilo" y "alcoxi" como se utilizan en la presente incluyen grupos alquilo y alcoxi de desde 1 hasta, e incluyendo, 4 átomos de carbono; el término "hidroxialcoxi" incluye grupos hidroxialcoxi que tienen de 2 hasta, e incluyendo, 4 átomos de carbono; y los términos "alcanoilo" y "carbalcoxi" incluyen  
10 grupos alcanoilo y carbalcoxi que tienen de 2 hasta, e incluyendo, 5 átomos de carbono. El término "halo" incluye cloro, bromo, flúor, y yodo.

Los compuestos de las Fórmulas anteriores son, con la excepción de aquellos de la Fórmula I en donde Y es hidrógeno y R es metilo y aquellos de la Fórmula  
15 III en donde R es metilo, compuestos nuevos.

De acuerdo con la invención se proporciona un procedimiento para preparar pirimidinas condensadas de las fórmulas:

20



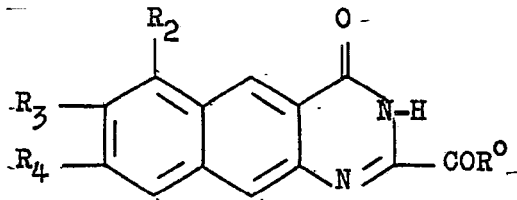
25

17-4-74.

...I

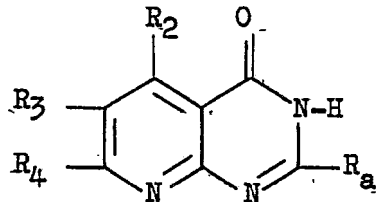


425238



5

...II



10

...III

15 y las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de las mismas, en donde

R se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, acetilo, y COR<sup>o</sup>, en donde R<sup>o</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidroxilo, alcoxi, hidroxialcoxi, amino e hidroxiamino; R<sub>a</sub> es acetilo o COR<sup>o</sup>;

20

Y se selecciona de los grupos que consisten de (a) hidrógeno y (b) alquilo, carbalcoxialquilo, carboxialquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-alcanoilo;

25

con la condición de que cuando R sea metilo o etilo, Y se seleccione del grupo (b); y cuando R sea COR<sup>o</sup> en donde R<sup>o</sup> es amino o hidroxiamino, Y sea hi-

425238



drógeno;

m es un entero de desde 2 hasta 4;


$R_1$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo y fenilo;

5 cada una de  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halo, benciloxi, metiltio y metilsulfinilo;

$R_2$  y  $R_3$ ,  $R_3$  y  $R_4$  cuando se toman juntas se seleccionan del grupo que consiste de metilendioxi y etilendioxi; caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

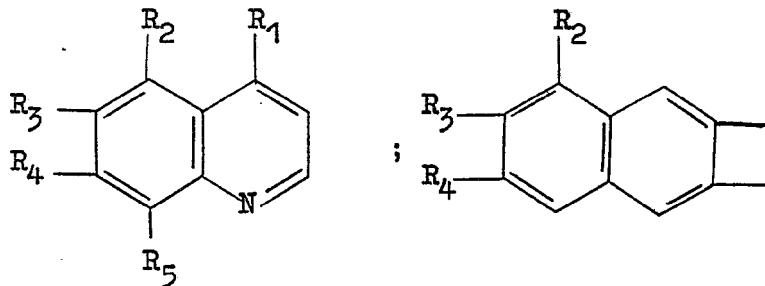
10



20 en donde  se selecciona del grupo que con  
siste de

17-4-74.

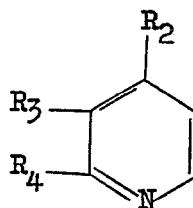
425238



5

y

10



en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son tal como se definieron anteriormente, con un reactivo A-Z

15

(a) en donde cuando  $R'$  es  $NH_2$  y  $R$  es  $COR^0$  entonces A-Z es

- (a) un oxalato de dialquilo;
- (b) un haluro monoácido (cloruro, bromuro) de un hemiéster de ácido alquinoxálico;
- (c) un cianoformato de alquilo;
- (d) un éster dialquílico de ácido monoimino-oxálico (formimidato de carbalcoxi);
- (e) un éster alquílico de ácido oxamídico;
- (f) 1-cianoformamida;
- (g) cianógeno; y

20

25

17-4-74.

425238



(h) 1-carbalcoxiformamidina; ó

(b) en donde cuando R' es una porción éster entonces A-Z es una 1-carbalcoxiformamidina;

5 y cuando R en la Fórmula I es alquilo y por lo menos una de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es diferente de hidrógeno, entonces A-Z es un anhídrido de ácido alcanoico u ortopropionato de trietilo;

y cuando R es acetilo mediante oxidación del compuesto en donde R es etilo;

10 y cuando A-Z contiene un grupo ciano hidrolizar el derivado ciano así producido;

y cuando R<sup>o</sup> es alcoxi, hacer reaccionar el éster con hidroxilamina para convertir R<sup>o</sup> a hidroxiamino;

15 y cuando Y es diferente de hidrógeno mediante la reacción del compuesto en donde Y es hidrógeno con un reactivo apropiado.

Mediante el término "sales catiónicas farmacéuticamente aceptables" se quiere dar a entender sales  
20 tales como las sales de metal alcalino, por ejemplo, de potasio y de sodio; sales de metal alcalino-térreo tales como de calcio y magnesio; sales de aluminio; sales de amonio; y sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas tales como trietilamina, tri-n-butilamina,  
25 piperidina, trietanolamina, dietilaminoetilamina, N,N'-

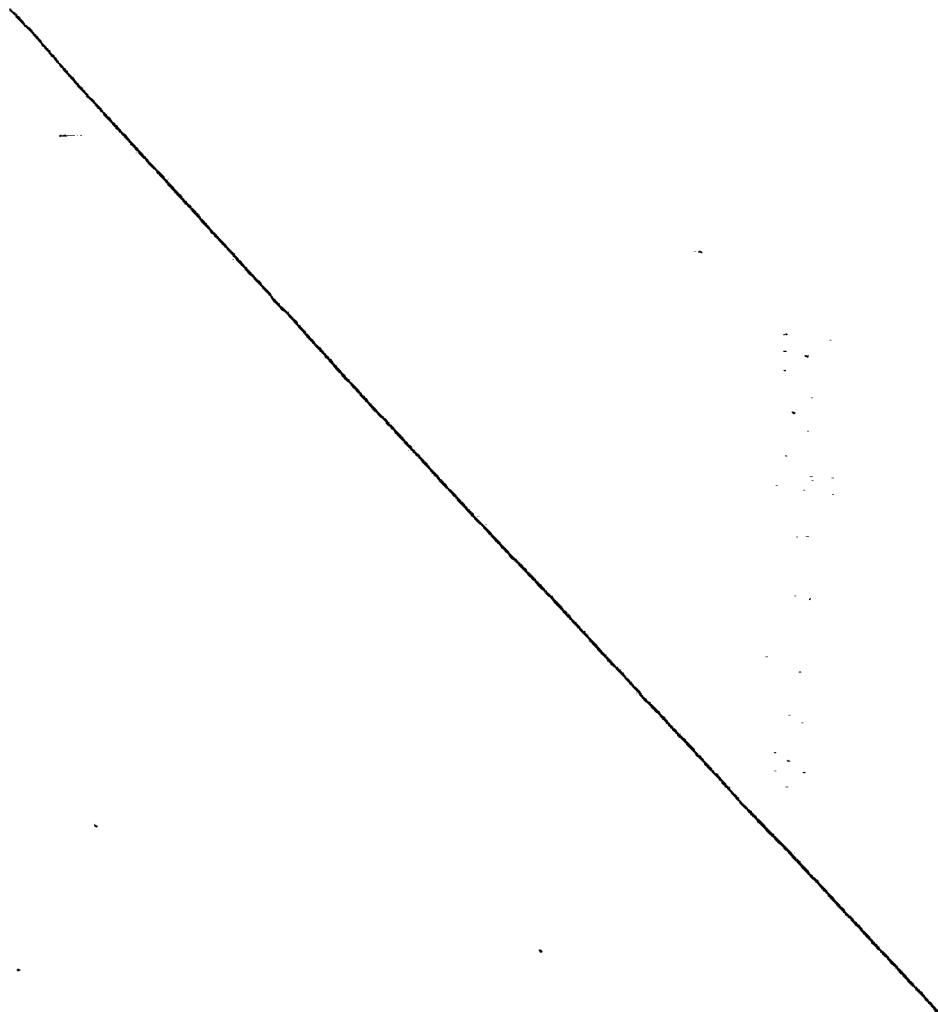
425238

-2



-dibenciletildiamina y pirrolidina.

Los siguientes compuestos son de interés particular para esta invención:



17-4-74.

425238



<u>Formula</u>	<u>R</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>
I	CH <sub>3</sub> , COOH, COalcoxi	H	H	H	H	H
II	COOH	H	H	H	H	H
III	COOH, COalcoxi	H	H	H	H	H
I	CH <sub>3</sub> , COOH COalcoxi	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
II	COOH	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
III	COOH, COalcoxi	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
I	CH <sub>3</sub> , COOH COalcoxi	H	H	OCH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H

17-4-74.

425238



Los compuestos de las Fórmulas I, II y  
III en donde R es carbalcoxi también son intermediarios  
valiosos para la producción de los compuestos en donde  
R es carboxi o carbamilo. Esto es especialmente cierto  
5 con respecto a los compuestos de la Fórmula II ya que  
aquellos en donde R es carbalcoxi aparecen de interés  
marginal como agentes antialérgicos.

La propiedad antialérgica de los compues-  
tos de esta invención se evalúa por medio de la prueba  
10 de anafilaxia cutánea pasiva (PCA) (Ovary, J. Immun.  
81, 355, 1958). En la prueba PCA, animales normales se  
inyectaron intradermalmente (i.d.) con anticuerpos con-  
tenidos en el suero obtenido de animales activamente  
sensibilizados. Los animales después se provocan intra-  
15 venosamente con antígeno mezclado con un colorante tal  
como Azul de Evans. La permeabilidad capilar incremen-  
tada causada por la reacción del antígeno-anticuerpo  
hace que el colorante se fugue del sitio de la inyec-  
ción del anticuerpo. Los animales de ensayo después se  
20 asfixian y la intensidad de la reacción se determina  
midiendo el diámetro y la intensidad de la coloración  
azul sobre la superficie interna de la piel de los ani-  
males.

Los compuestos de esta invención pueden  
25 prepararse por medio de una variedad de métodos. Puesto  
17-4-74.

425238

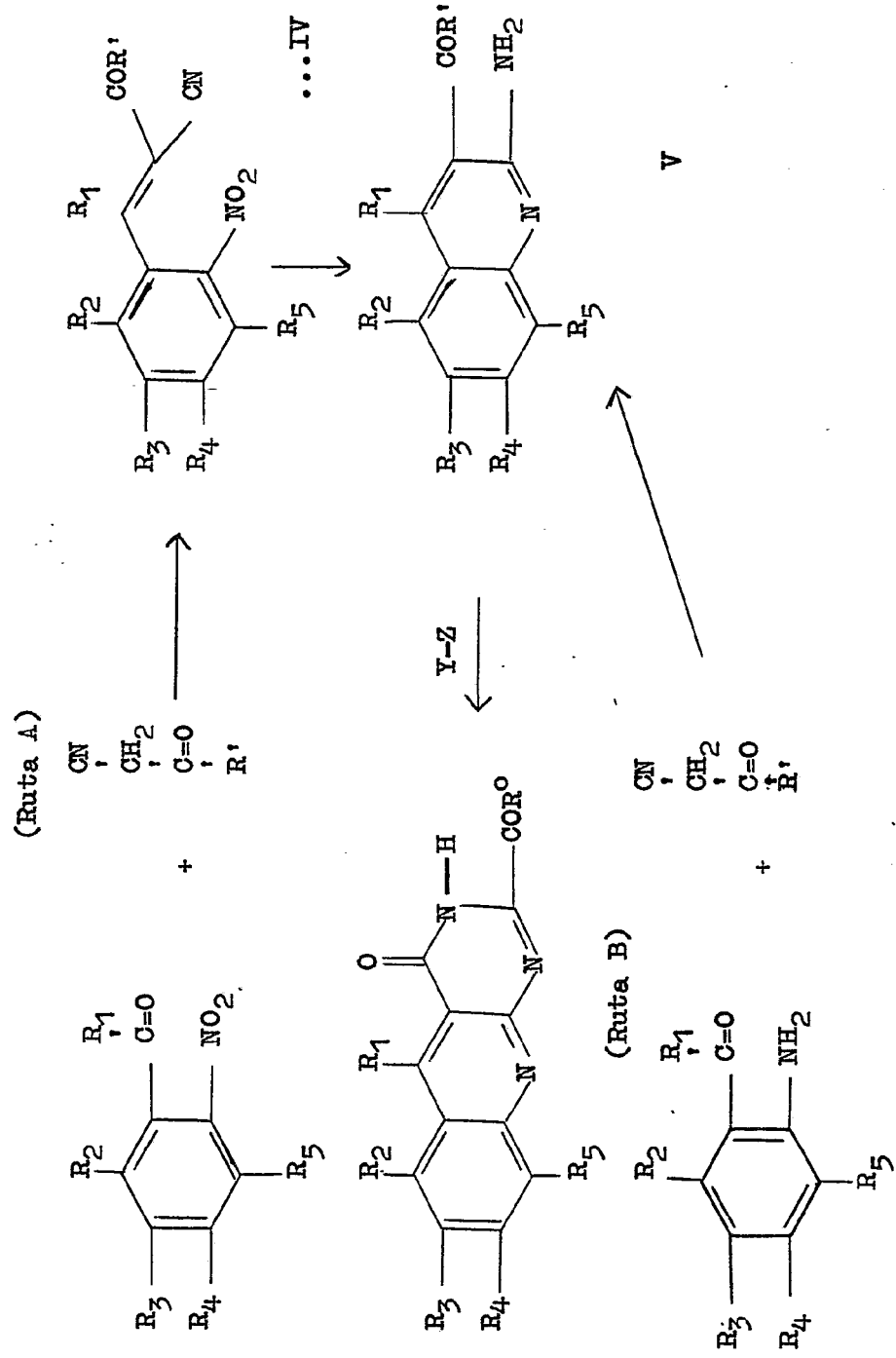


que las estructuras tienen en común el anillo de pirimidina condensada, las mismas reacciones pueden utilizarse para completar esta porción de cada estructura. De manera semejante, los anillos de piridina condensada de las Estructuras I y III pueden obtenerse por medio del mismo tipo de reacción utilizando, desde luego, el precursor apropiado en cada caso.

Los compuestos de la Fórmula I ( $R = COR^{\circ}$ ) pueden prepararse por medio de métodos en los cuales se hace uso del anillo carbocíclico intacto y los sistemas de quinolina y pirimidina construidos en muchas formas. Estos métodos tienen, como antecedente común, la construcción de la 2-aminoquinolin-3-carboxamida, o el ácido 3-carboxi o el éster del mismo, del anillo carbocíclico intacto y el uso subsecuente del sistema de quinolina como una base para la construcción del anillo de pirimidina. El alcance general de estos métodos se resumen en la secuencia siguiente en donde  $R'$  representa hidroxí, alcoxi y amino:

17-4-74.

425238



17-4-74.

425238

F2



5 El procedimiento preferido con base en el rendimiento y calidad del producto final de la Fórmula I se ilustra por medio de la Ruta A. También pueden utilizarse métodos alternativos, por ejemplo, la Ruta B, como se discute a continuación.

10 En cada una de las Rutas A y B, la condensación involucra el aldehído carbocíclico o cetona con un nucleófilo de metileno activo. Por medio del término "nucleófilo de metileno activo" se quiere definir un compuesto que tiene un grupo metileno relativamente ácido; es decir, un grupo metileno enlazado a uno, y de preferencia a dos, grupos extractores de electrones tales como  $-CN$ ,  $-COCl$ ,  $-C(NH)NH_2$ ,  $OR'$ ,  $-C(NH)-O$ -alquilo y  $-CO$ -alquilo.

15 La condensación se conduce en la presencia de un solvente inerte a la reacción; es decir, un solvente que no cambie como resultado de la reacción aun cuando pueda participar en la reacción en el papel de un catalizador o en la formación de sal con un reactivo o producto.

20 Los solventes adecuados son los alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol y n-hexanol; solventes clorados tales como cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; piridina; hidrocarburos aromáticos tales

25 17-4-74.

425238

F2



como benceno, tolueno, xileno; hexano; y N,N'-dimetil-  
formamida. Otros solventes se encuentran mediante un ex-  
perimento simple. El metanol es un solvente preferido,  
especialmente cuando se utiliza piperidina como catali-  
5 zador, debido a los rendimientos satisfactorios, facili-  
dad de separación y pureza de los productos. Un siste-  
ma solvente de piperidina y piridina frecuentemente es  
un sistema útil.

Frecuentemente se utiliza un catalizador  
10 para facilitar la condensación aun cuando los nucleófi-  
los poseen dos grupos de activación como los derivados  
de ácido cianoacético. Catalizadores adecuados son amo-  
niaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, ta-  
les como n-butilamina, dietilamina, trietilamina, piri-  
15 dina, piperidina, pirrolidina, alcóxidos de metal alcali-  
no y fluoruros, fluoruro estannoso, y resinas de in-  
tercambio iónico básicas del tipo amina, por ejemplo,  
Amberlite IR-45 (un poliestireno débilmente básico con  
grupos poliamina, disponible de la Rohm & Haas Co.), y  
20 De-Acidite G (resina de poliestireno con grupos dieti-  
lamino; conseguible de la Permutit Co., Ltd, Londres).

La cantidad de catalizador que se utiliza  
no es crítica pero puede variar en una amplia gama, es  
decir, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 100%  
25 en peso con base en el reactivo de aldehído carbocíclico.

17-4-74.

425238

-2 (1950)



co. La escala favorecida de catalizador es de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% en peso del reactivo de aldehído carbocíclico.

5 La reacción se conduce a una temperatura de desde aproximadamente 0°C. hasta aproximadamente 50°C., y generalmente a aproximadamente temperatura ambiente durante períodos de desde aproximadamente un cuarto de hora a cinco horas. Los productos generalmente se separan de las mezclas de reacción como sólidos y se recuperan mediante filtración. Aquellos compuestos que no se separan como sólidos se recuperan mediante evaporación del solvente ovirtiéndolos en un gran volumen de un no solvente para el producto.

15 El empleo de o-nitrobenzaldehído o una R<sub>1</sub>-(2-nitrofenil)-cetona como el reactivo (Ruta A) produce un derivado de alfa-ciano-beta-(2-nitrofenil)-acrilamida, por ejemplo una amida cuando R' del reactivo de metileno activo es NH<sub>2</sub>, el cual debe subsecuentemente reducirse y ciclizarse para proporcionar el derivado de ácido 2-aminoquinolin-3-carboxílico deseado. La reducción (del grupo nitro a un grupo amino) se lleva a cabo mediante una variedad de reactivos. En resumen, puede utilizarse cualquier reactivo que reduzca selectivamente o preferencialmente el grupo nitro a un grupo amino.

25 Representativos de tales reactivos son las combinacio-

17-4-74.



nes de metal-ácido tales como hierro-ácido acético, hierro-ácido clorhídrico, estaño o cloruro estanos-ácido clorhídrico, zinc-ácido clorhídrico, zinc en polvo-álcali; y la hidrogenación catalítica utilizando catalizadores tales como platino, paladio y níquel Raney.

El producto reducido parece ciclizarse inmediatamente o casi inmediatamente, para proporcionar el derivado de ácido 2-aminoquinolin-3-carboxílico.

Cuando se utiliza un o-aminobenzaldehído como el reactivo (Ruta B) el producto de condensación con el derivado de ácido cianoacético cicliza a un régimen muy rápido al derivado de ácido 2-aminoquinolin-3-carboxílico, como se menciona anteriormente para el producto de reacción de la Ruta A.

La formación del anillo de pirimidina condensada con su sustituyente del derivado de ácido 2-carboxílico (éster o amida), puede llevarse a cabo por medio de un número de métodos. Por conveniencia, estos métodos se consideran sobre la base de la estructura del reactivo Y-Z, que contribuye al fragmento de un carbono para completar el sistema anular de pirimidina en el derivado de ácido 2-aminoquinolin-3-carboxílico apropiado:

(1) La reacción de una 2-aminoquinolin-3-carboxamida (Fórmula V, R'=NH<sub>2</sub>) con:

17-4-74.

425238

-2 MAR



- 5
- (a) un oxalato de dialquilo;
- (b) haluro (cloruro, bromuro) monoácido de un hemiéster de ácido alquiloalíco;
- (c) un cianoformato de alquilo;
- (d) un éster dialquílico de ácido monoiniminooxálico (un formimidato de carbalcoxi);
- 10
- (e) un éster alquílico de ácido oxamídico;
- (f) 1-cianoformamida;
- (g) cianógeno; y
- (h) 1-carbalcoxiformamidina; o

15

(2) La reacción de un 2-aminoquinolin-3-carboxilato de alquilo con:

- (a) una 1-carbalcoxiformamidina.

20

El reactivo Y-Z (un derivado de ácido oxálico) de la etapa común a las Rutas A y B proporciona el fragmento de un carbono necesario para completar el anillo de pirimidina condensada. Dependiendo de la selección de los reactivos, también se puede proporcionar el grupo -NH. Representa cianógeno e Y-COR<sup>o</sup> en donde Y es -COCl, -CN, -COR<sup>o</sup>, -CO-alquilo, -C(NH)NH<sub>2</sub> y -C(NH)O-alquilo. Cuando Y-Z es un éster alquílico de

25

ácido oxamídico, por ejemplo, H<sub>5</sub>C<sub>2</sub>OOC-CONH<sub>2</sub>, la reac-

17-4-74.

425238



ción de ciclización ocurre de manera de producir la amida ( $R=CONH_2$ ) de la Fórmula I.

5 Es evidente que uno de los dos reactivos en la etapa final de las Rutas A y B anteriores debe proporcionar la porción  $-NH$ . Cuando el reactivo en el cual el anillo de pirimidina condensada se va a formar contiene un grupo carboxamida (por ejemplo, Fórmula V en donde  $-COR'$  es  $-CONH_2$ ), el reactivo Y-Z puede ser cualesquiera de las sustancias enumeradas anteriormente, es decir, cianógeno o  $Y-COR^O$ . Sin embargo, cuando el reactivo en el cual se va a formar el anillo de pirimidina condensado no contiene un grupo carboxamida; es decir, cuando  $-COR'$  es carboxi o carbalcoxi, o haloformilo, el reactivo Y-Z debe proporcionar el grupo  $-NH$ .

15 El procedimiento favorecido comprende utilizar la 2-amino-3-carboxamida apropiada (Fórmula V en donde  $R'=NH_2$ ) como el reactivo que se condensa con el reactivo Y-Z para proporcionar solamente el fragmento de un carbono para completar el anillo de pirimidina.

20 La reacción del derivado de ácido 2-aminoquinolin-3-carboxílico con el reactivo Y-Z se lleva a cabo en un solvente inerte a la reacción y convenientemente, cuando Y es  $-COR^O$  ó  $C(NH)-O$ -alquilo, uno de los cuales permite la remoción del alcohol subproducido y el agua mediante destilación. Solventes represen-

25  
17-4-74.



425238



puestos de la Fórmula II.

5 Cuando el reactivo Y-Z contiene un grupo  
-CN, se produce el derivado 2-ciano en lugar de un de-  
rivado -COR<sup>o</sup>. Se convierte a la 2-carboxamida corres-  
pondiente mediante hidrólisis ácida. Cuando Y-Z es un  
haluro monoácido de un hemiéster de ácido alquiloxálico,  
se utiliza un aceptor de ácidos; es decir, una base  
orgánica o inorgánica, tal como trietilamina, piridina,  
metóxido de sodio, hidróxido de sodio, para neutralizar  
10 el ácido del producto secundario que se forma.

15 Los compuestos 5-sustituidos de la Fórmula  
I también se preparan a partir de la 2-aminoquinolin-  
-3-carboxamida 4-sustituida apropiada la cual, a su vez,  
se prepara mediante la reacción del malononitrilo con  
la R<sub>1</sub>-(2-aminofenil)-cetona apropiada, por ejemplo,  
2-aminobenzofenona (R<sub>1</sub> = fenilo) y aminoacetofenona  
(R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>). La 2-amino-4-sustituido-quinolina que se  
produce de esta manera se hidroliza a la correspondiente  
4-sustituido-2-amino-quinolin-3-carboxamida mediante ca-  
20 lentamiento con ácido sulfúrico al 95%, seguido por la  
elaboración acuosa. El procedimiento es descrito por  
Campaigne y colaboradores, J. Hetero. Chem. 8, 111-120  
(1971).

25 Un método adicional comprende la conden-  
sación de un o-nitrobenzaldehido apropiado con un malo-

17-4-74.



425238

nato de dialquilo para producir un alfa-carbalcoxi-beta-  
-(2-nitrofenil)-acrilato de alquilo, el cual subsecuente  
mente se reduce al alfa-carbalcoxi-beta-(2-aminofenil)-  
acrilato de alquilo de acuerdo con los procedimientos  
5 que se describieron anteriormente. El producto reduci-  
do se cicliza espontáneamente a un 2-oxo-quinolin-3-car-  
boxilato de alquilo. El derivado 2-oxo se calienta di-  
rectamente con la 1-carbalcoxi-formamidina en etanol  
utilizando etóxido de sodio para dar los compuestos de  
10 la Fórmula I. O, el derivado 2-oxo se clora con un agen-  
te de cloración adecuado tal como tricloruro de fósforo,  
pentacloruro de fósforo, oxiclорuro de fósforo en un  
solvente inerte a la reacción tal como un hidrocarburo  
alifático o aromático halogenado (benceno, tolueno, xi-  
15 leno, cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo,  
clorobenceno) a una temperatura de desde aproximada-  
mente 50°C. a 100°C.

El 2-cloroquinolin-3-carboxilato de al-  
quilo que se produce de esta manera se hace reaccionar  
20 con un 1-guanilformato de alquilo para proporcionar el  
pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de al-  
quilo correspondiente. Esta ciclización se lleva a ca-  
bo de acuerdo con los métodos conocidos.

Todavía un método adicional comprende la  
25 construcción del anillo de piridina central. Involucra  
17-4-74.

425238



la condensación del o-nitrobenzaldehido apropiado con un éster, por ejemplo, un éster alquílico del ácido 2-carboxílico de 4,6-dioxo-(3H,5H)-tetrahidropirimidina, en la presencia de una base para producir el éster del ácido 2-carboxílico de 4,6-dioxo-(3H,5H)-5-(2-nitrobenziliden)tetrahidropirimidina correspondiente el cual, en la subsecuente reducción en la forma que se describe anteriormente, se cicliza espontáneamente a un compuesto de la Fórmula I. Una variación en este método involucra la condensación de o-nitrobenzaldehido-malondiamida, seguido por la reacción del producto con un oxalato de dialquilo para formar el compuesto de nitrobenzilideno anterior.

Los compuestos de la Fórmula II ( $R = COR^O$ ) se preparan por medio de métodos similares a aquellos descritos anteriormente para los compuestos de la Fórmula I pero utilizando, desde luego, en lugar de una 2-aminoquinolin-3-carboxamida, una 2-aminonaftalen-3-carboxamida. Las condiciones de reacción para obtener la construcción del anillo de pirimidina son sustancialmente las mismas que aquellas que se describieron para los compuestos de la Fórmula I.

Los compuestos de la Fórmula III ( $R = COR^O$ ) se preparan en una forma similar a partir de la 2-aminonicotinamida o precursores de la misma, por ejemplo, el 17-4-74.

425238



5 ácido 2-aminonicotínico, 2-nitropiridin-3-carboxamidas  
o ácidos 3-carboxílicos, 2-nitro o 2-aminopiridin-3-car-  
boxaldehidos. En la preparación de los compuestos de  
las Fórmulas II y III, las rutas favorecidas comprenden  
hacer reaccionar Y-Z con el reactivo apropiado de 2-ami-  
no-3-carboxamida.

10 Los derivados de ácido hidroxámico de las  
Fórmulas I, II y III ( $R^O = \text{NHOH}$ ) se preparan por medio  
de los métodos descritos anteriormente del Y-CONHOH o  
mediante la reacción del éster alquílico precursor de  
las Fórmulas I, II y III con hidroxilamina. El procedi-  
miento usual cuando se utiliza el método de hidroxilami-  
na comprende hacer reaccionar el éster apropiado con  
15 clorhidrato de hidroxilamina, usualmente en exceso, en  
la presencia de un aceptor de ácidos tal como trietila-  
mina. La reacción se facilita mediante calentamiento  
bajo presión, es decir, la reacción se lleva a cabo en  
una bomba, en un solvente tal como etanol durante de  
aproximadamente 4 a aproximadamente 20 horas y el pro-  
20 ducto después se recupera por medio de métodos adecua-  
dos.

25 Los análogos 2-metilo y 2-etilo de las  
Fórmulas I y III se preparan mediante ciclización de la  
2-aminoquinolin-3-carboxamida o 2-aminonicotinamida  
apropiada con el anhídrido ácido alcánico apropiado,  
17-4-74.

425238



por ejemplo anhídrido acético o propiónico; o con ortoacetato de trietilo o con ortopropionato de trietilo en la presencia de ácido sulfúrico. El tratamiento del producto con álcali diluido seguido por la reacidificación proporciona los análogos 2-metilo o etilo. La preparación de la 2-metilpirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona mediante este procedimiento es reportada por Taylor y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 78, 5108-15 (1956) como se mencionó anteriormente. Los análogos 2-etilo, como puestos nuevos, son principalmente de valor como intermediarios para la preparación de los correspondientes derivados de 2-acetilo de las Fórmulas I y III.

Los derivados de 2-acetilo de las Fórmulas I y III se preparan mediante oxidación de los correspondientes derivados de 2-etilo con dióxido de selenio en un solvente adecuado, por ejemplo, dioxano. En el procedimiento usual el derivado de 2-etilo y el dióxido de selenio se utilizan en aproximadamente una relación molar de 2:1 a una temperatura elevada, por ejemplo, de aproximadamente 50° a aproximadamente 100°C. Puede utilizarse dióxido de selenio adicional fuera de la relación molar de 2:1 para acelerar la oxidación.

Los ésteres de alquilenglicol de las Fórmulas I a III ( $R = COR^0$  en donde  $R^0$  es hidroxialcoxi) se preparan convenientemente mediante un procedimiento

25  
17-4-74.

425238

- 2 MAY



de trans-esterificación catalizada con una base. El procedimiento comprende tratar un compuesto de las Fórmulas I - III en donde  $R^0$  es alcoxi con un alquilenglicol, preferiblemente en la presencia de una cantidad catalítica de una base (es decir, de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% en peso con base en el alquilenglicol utilizado), tal como trietilamina o hidróxido de calcio, en aire a una temperatura de desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 50°C. Pueden utilizarse temperaturas mayores pero aparece que no ofrecen ningunas ventajas.

Los compuestos de la Fórmula I en donde Y es diferente de hidrógeno se preparan mediante la alquilación de los compuestos de la Fórmula I en donde Y es hidrógeno. El procedimiento comprende la formación de la sal de sodio mediante la reacción del compuesto de la Fórmula I apropiado con hidruro de sodio en un solvente adecuado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida. La reacción de la sal de sodio con I-Y, Br-Y (ó Cl-Y) proporciona el derivado alquilado. Cuando se utiliza Cl-Y como el agente de alquilación, la presencia de una pequeña cantidad de yoduro de sodio o de potasio (de aproximadamente 10% a 20% en peso de Cl-Y) sirve para acelerar la reacción.

Los compuestos de las Fórmulas I - III en donde cualesquiera de  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  ó  $R_5$  es metilsulfi-

17-4-74.

425238



- 2 M

5 nilo se preparan fácilmente a partir de los correspondientes compuestos de metiltio mediante la oxidación con un agente de oxidación apropiado tal como peróxido de hidrógeno o un perácido tal como ácido m-cloroperbenzoico de acuerdo con los métodos conocidos a los expertos en el arte.

10 Los compuestos de metiltio, a su vez, se preparan fácilmente mediante la reacción del correspondiente compuesto clorado de la Fórmula IV; es decir, una alfa-ciano-beta-(2-nitro-clorofenil)-acrilamida, con metilmercaptido de sodio. Las modificaciones de este método son obvias a los expertos en el arte. Por ejemplo, el éter de metiltio de la Fórmula IV puede prepararse mediante formación in situ de la sal de mercaptido de metilo.

15 Los productos de esta invención y las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para el control (tratamiento profiláctico y terapéutico) de los síntomas alérgicos y de las reacciones alérgicas en los mamíferos, y pueden administrarse ya sea como agentes terapéuticos individuales o como mezclas de agentes terapéuticos, por ejemplo, con teofilina o aminas simpatomínicas. Pueden administrarse solos, pero generalmente con un portador farmacéutico seleccionado con base en la vía de administración seleccionada.

25  
17-4-74.

425238



- 2/100

cionada y de la práctica farmacéutica normal. Por ejemplo, pueden combinarse con varios portadores inertes farmacéuticamente aceptables en la forma de tabletas, cápsulas, grageas, trociscos, dulces duros, polvos, as  
5 persiones en aerosol, suspensiones acuosas o soluciones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales portadores incluyen diluyentes sólidos o materiales de carga, medios acuosos estériles y varios solventes orgánicos no tóxicos. Además, las composiciones farmacéuticas orales de esta invención pueden endulzarse y se les puede dar sabor por medio de va  
10 rios agentes del tipo que se utilizan comúnmente para este propósito.

El portador particular seleccionado y la  
15 proporción del ingrediente activo al portador son influenciados por la solubilidad y naturaleza química de los compuestos terapéuticos, la ruta de administración seleccionada y las necesidades de la práctica farmacéutica normal. Por ejemplo, cuando los compuestos de esta  
20 invención se administran oralmente en la forma de tabletas, pueden utilizarse excipientes tales como lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de dicalcio. Varios desintegradores tales como el almidón, ácidos algínicos y ciertos silicatos complejos junto  
25 con agentes lubricantes tales como estearato de magne-

17-4-74.

425238



sio, laurilsulfato de sodio y talco, también pueden utilizarse en la producción de tabletas para la administración de estos compuestos. Para la administración oral en la forma de cápsulas, la lactosa y los polietilenglicoles de elevado peso molecular están entre los materiales preferidos para usarse como portadores farmacéuticamente aceptables. Cuando suspensiones acuosas se van a utilizar para la administración oral, los compuestos de esta invención pueden combinarse con agentes emulsionantes o de suspensión. Pueden emplearse diluyentes tales como etanol, propilenglicol, glicerina y cloroformo y sus combinaciones así como otros materiales.

Para el propósito de la administración parenteral e inhalación, pueden emplearse soluciones o suspensiones de estos compuestos en aceite de ajonjolí o de cacahuate o en soluciones de propilenglicol acuosas, así como soluciones acuosas estériles de las sales solubles farmacéuticamente aceptables que se describen en la presente. Estas soluciones particulares son especialmente adecuadas para propósitos de inyección intramuscular y subcutánea cuando dicho método de administración se desee. Las soluciones acuosas, incluyendo aquellas de las sales disueltas en agua pura destilada, son también útiles para fines de inyección intravenosa con la condición de que pH sea ajustado apropiadamente de

17-4-74.

425238



antemano. Tales soluciones también son adecuadamente amortiguada, si es necesario, y el diluyente líquido se vuelve primero isotónico con suficiente solución salina o glucosa.

5 Los compuestos pueden administrarse a personas asmáticas que sufren de broncoconstricción por medio de inhaladores o de otros dispositivos que permitan que los compuestos hagan contacto directo con las áreas constreñidas de los tejidos de la persona.

10 Cuando se administran por inhalación, las composiciones pueden comprender (1) una solución o suspensión del ingrediente activo en un medio líquido del tipo mencionado anteriormente para la administración a través de un nebulizador; (2) una suspensión o solución  
15 del ingrediente activo en un propulsor líquido tal como diclorodifluorometano o cloro trifluoroetano para la administración desde un recipiente presionizado; o (3) una mezcla del ingrediente activo y un diluyente sólido (por ejemplo, lactosa) para la administración desde un  
20 dispositivo de inhalación de polvo. Las composiciones adecuadas para la inhalación por medio de un nebulizador convencional comprenderán de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1% del ingrediente activo; y aquellas para usarse en recipientes presionizados comprenderán  
25 de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2% del ingre-

17-4-74.

425238



diente activo. Las composiciones para usarse como inhalantes pueden comprender relaciones de ingrediente activo a diluyente de desde aproximadamente 1:0,5 hasta aproximadamente 1:1,5.

5                   Es necesario que el ingrediente activo forme una proporción de la composición tal que se obtenga una forma de dosis adecuada. Obviamente, pueden administrarse a casi el mismo tiempo varias formas de unidad de dosis. Aunque en ciertos casos pueden utilizarse composiciones con menos de 0,005% en peso del ingrediente activo, se prefiere usar composiciones que no contienen menos de 0,005% del ingrediente activo; de otra manera, la cantidad de portador se vuelve excesivamente grande. La actividad aumenta con la concentración del ingrediente activo. La composición puede contener 10, 50, 75, 95 o un porcentaje aun mayor en peso del ingrediente activo.

15                   El procedimiento de la prueba de reacción PCA que se emplea para evaluar los compuestos de la presente invención demuestra una correlación excelente entre la actividad para los compuestos en esta prueba y su utilidad en el tratamiento de la asma alérgica. La facultad de los agentes para interferir con las reacciones PCA se mide en ratas machos Charles River Wistar, 170-210 g. El antisuero reagínico se prepara de acuerdo

25  
17-4-74.

425238



con Mota, Immunology, 7, 681 (1964) utilizando albúmina de huevo de gallina y B. pertussis. El antisuero hiperinmune a la albúmina de huevo de gallina se prepara de acuerdo con Orange, y colaboradores, J. Exptl. Med., 5 127, 767 (1968). Cuarenta y ocho horas antes de que se provoque el antígeno el antisuero reagínico se inyecta intradermalmente (i.d.) en la piel rasurada del espinazo de una rata normal; cinco horas antes de la provocación el antisuero hiperinmune se inyecta en una forma similar; 10 cinco horas después, en un tercer sitio, se inyectan i.d. 600 mcg. de diclorhidrato de histamina como una comprobación de los tipos de bloqueo antihistamínicos y no específicos; los compuestos de la presente invención o una solución salina se administran entonces i.v. e 15 inmediatamente después 2,5 mg. de colorante azul de Evan y 5 mg. de albúmina de huevo en solución salina. En el caso de administración oral el colorante azul de Evan y la albúmina de huevo se proporcionan cinco minutos después de la administración de la droga. Treinta minu 20 tos más tarde los animales se asfixian utilizando cloroformo y la piel del espinazo removida e invertida para su observación. Se asigna una anotación a cada sitio de inyección igual al producto del diámetro del sitio en mm. y un grado de 0,1, 0,5, 1, 2, 3 ó 4 proporcio- 25 nal a la intensidad de la coloración del tinte. Las ano

17-4-74.

425238



taciones para un sitio de inyección determinado se suman por cada grupo de 8 animales y se comparan con los controles tratados con solución salina. La diferencia se expresa como un porcentaje de bloqueo debido al compuesto empleado.

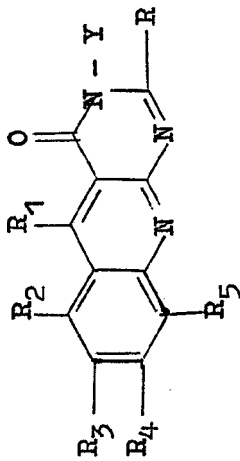
5

Los compuestos representativos de aquellos en la presente invención se ensayaron por medio del procedimiento anteriormente mencionado, y las actividades resultantes se reportaron como el porcentaje de animales protegidos. Se incluye para comparación el cromoglicolato de disodio, un agente antialérgico comercial.

10

17-4-74.

17-4-74.



...I

TABLA I. Actividad Antialérgica de Los Derivados del Acido 2-Carboxílico de Pirimidin-4,5-bis/Quinolin-4(3H)-Ona (Fórmula I)

R	I.V. *					Oral *			
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	mg./kg.	%		
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	H	10	100	100	80
						3	99	60	1003
						1	1004	30	723
						0,3	826	10	753
						0,1	456	3	692
COONa						0,03	306	1	122
	H	H	H	H	H	1	92	100	96
						0,3	68	30	57

\* Los sobrescritos indican que un valor particular es un promedio de dos o más determinaciones.

425238



17-4-74.

TABLA I (continuación)

R	I.V. <sup>o</sup>					Oral <sup>o</sup>	
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	mg./kg.	%
COO(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	H	H	H	H	H	30	50
CONH <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	60	23
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	10	80 <sup>17</sup>
						3	75 <sup>22</sup>
						1	51 <sup>26</sup>
						0,03	30 <sup>20</sup>
						0,01	70 <sup>17</sup>
						0,003	36 <sup>14</sup>
COO(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	30	81
						0,3	94
						0,03	100
						0,003	64

<sup>o</sup> Los sobrescritos indican que un valor particular es un promedio de dos o más determinaciones.

425238

12



17-4-74.

TABLA I (continuación)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	I.V. •		Oral •	
						mg/kg.	%	mg/kg.	%
COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	3	97	10	65
						0,3	94		
						0,03	92		
CONH <sub>2</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	3	87	30	4
CONHOH	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	3	92	60	3
COON <sup>a</sup>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	0,1	100	10	17 <sup>2</sup>
						0,03	96		
						0,01	71		
						3	77 <sup>4</sup>	3	67 <sup>6</sup>
CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	0,3	45 <sup>4</sup>	1	43 <sup>6</sup>
						0,03	11 <sup>4</sup>		

• Los sobrescritos indican que un valor particular es un promedio de dos o más determinaciones.

425238



17-4-74.

TABLA I (continuación)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	I.V. Ⓞ		Oral Ⓞ	
						mg/kg.	%	mg./kg.	%
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	3	56	60	0
COCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	3	100	10	15
						1	21		
						0,1	19 <sup>2</sup>		
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	3	97	30	80 <sup>4</sup>
						0,3	94 <sup>2</sup>	10	73 <sup>7</sup>
						0,1	94 <sup>2</sup>	3	52 <sup>6</sup>
						0,03	85 <sup>4</sup>	1	44 <sup>7</sup>
						0,01	57 <sup>3</sup>	0,3	31 <sup>2</sup>
						0,003	66 <sup>3</sup>		

425238

Ⓞ Los sobrescritos indican que un valor particular es un promedio de dos o más determinaciones.



17-4-74.

TABLA I (continuación)

425238

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	I.V. Ⓢ		Oral Ⓢ	
						mg/kg.	%	mg/kg.	%
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-CH <sub>2</sub> -O-		H	1	70	30	0
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-		H	0,1	0		
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	3	72	10	81 <sup>3</sup>
						1	64		
						3	100	3	64 <sup>6</sup>
						0,1	90 <sup>2</sup>	1	40 <sup>6</sup>
						0,03	60 <sup>3</sup>	0,3	42 <sup>4</sup>
						0,01	43 <sup>3</sup>		
						0,003	21 <sup>3</sup>		

Ⓢ Los sobrescritos indican que un valor particular es un promedio de dos o más determinaciones.



17-4-74.

TABLA I (continuación)

R	I.V. $\phi$					Oral $\phi$	
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	mg/kg.	%
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	3	100
						0,1	99 <sup>2</sup>
						0,03	85 <sup>4</sup>
						0,01	72 <sup>4</sup>
						0,003	50 <sup>4</sup>
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O-(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	H	3	90
						1	95
						0,3	44 <sup>3</sup>
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>7</sub> H <sub>7</sub>	H	3	28
						0,03	0
						30	71 <sup>4</sup>
					0,3	30 <sup>2</sup>	
					0,1	3 <sup>2</sup>	

25238

$\phi$  Los sobrescritos indican que un valor particular es un promedio de dos o más determinaciones.



17-4-74.

TABLA I (continuación)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	I.V. *		Oral *	
						mg/kg.	%	mg/kg.	%
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	3	100	60	26
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	0,3	39	10	0
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	3	100	10	43
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	0,3	87	3	32
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	0,1	68 <sup>2</sup>	10	43
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	0,3	20	30	23
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	0,03	0	30	23
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	0,3	25	30	23
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	0,03	0	30	23

\* Los sobrescritos indican que un valor particular es un promedio de dos o más determinaciones.

4251238

12 1968



17-4-74.

TABLA I (continuación)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	I.V. <sup>o</sup>		Oral <sup>o</sup>	
						mg./kg.	%	mg./kg.	%
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	3	97	30	41
						0,3	38		
						0,03	14		
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	SOCH <sub>3</sub>	H	H	3	88	30	100
						0,3	91	10	66
						0,03	8	3	21
								1	0
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	SOCH <sub>3</sub>	H	H	3	100	30	12
						0,3	58		
						0,03	0		
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	3	88	10	0
						0,3	23		
						0,03	33		

425238

<sup>o</sup> Los sobrescritos indican que un valor particular es un promedio de dos o más determinaciones.



17-4-74.

TABLA I (continuación)

R	I.V. •					Oral •	
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	mg./kg.	%
C <sub>000</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	F	H	0,1	2
C <sub>000</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	F	H	H	3	82
						1	90
						0,03	0
C <sub>000</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	Cl	H	H	1	70
						0,03	0
C <sub>000</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	H	H	H	1	96
						0,03	11
C <sub>000</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	3	100
						1	95
						0,3	51
						0,1	9
						30	17
						30	57
						10	0
						1	0

425238

• Los sobrescritos indican que un valor particular es un promedio de dos o más determinaciones.



17-4-74.

TABLA I (continuación)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	I.V. *		Oral *	
						mg./kg.	%	mg./kg.	%
						100	100	100	0
						30	99 <sup>2</sup>		
						10	89 <sup>3</sup>		
						3	78		
						1	56 <sup>8</sup>		
						0,3	29 <sup>5</sup>		
						0,1	19 <sup>3</sup>		

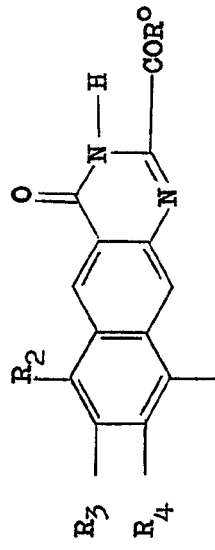
425238



\* Los sobrescritos indican que un valor particular es un promedio de dos o más determinaciones.



TABLA II. Actividad Antialérgica de Los Derivados del Acido 2-Carboxi-  
lico de Benzo[g] -Quinazolin-4(3H)-Ona (Fórmula II)

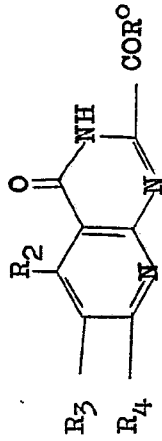


R <sup>o</sup>	I.V.		Oral	
	mg./kg.	%	mg./kg.	%
R <sub>2</sub>	H			
R <sub>3</sub>	H			
R <sub>4</sub>	H			
R <sub>5</sub>	H			
			10	27
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			10	100
COOH <sup>o</sup>			3	36
			1	14
				100
				30
				10
				38
				9
				0
				33

<sup>o</sup> Probado como sal de disodio.

17-4-74.

TABLA III. Actividad Antialérgica de los Derivados del Acido  
2-Carboxílico de Pirido[2,3-d]-Pirimidin-4(3H)-Ona  
(Fórmula III)



	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	I. V.		Oral	
				mg./kg.	%	mg./kg.	%
R <sup>o</sup>	H	H	H	10	95	100	0
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>							

18

425238



425238



Con respecto al régimen de dosis de los compuestos de esta invención, el médico determinará finalmente la dosis que será más adecuada para un individuo particular, y variará de acuerdo con la edad, el peso, la respuesta del paciente particular así como de acuerdo con la naturaleza y grado de los síntomas, las características farmacodinámicas del agente particular que se va a administrar, y de la vía de administración que se seleccione. Generalmente, se administrarán dosis pequeñas al principio, con un aumento gradual en la dosis hasta que se determine el nivel óptimo. Frecuentemente se encontrará que cuando la composición se administra oralmente, se requerirán cantidades mayores del ingrediente activo para producir el mismo nivel que se produce con una cantidad pequeña administrada por la vía parenteral.

Teniendo en cuenta en una forma completa los anteriores factores, se considera que una dosis oral diaria efectiva de los compuestos de la presente invención en los seres humanos de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 1500 mg. por día, con una escala preferida de aproximadamente 10 a aproximadamente 600 mg. por día en una sola dosis o en dosis divididas, o a de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 12 mg./kg. de peso corporal, aliviará en una forma efectiva la bron

17-4-74.

425238



coconstricción en los seres humanos. Estos valores son ilustrativos y puede haber, desde luego, casos individuales en donde se ameritan escalas de dosis mayores o inferiores.

5                    Cuando se administran intravenosamente o por inhalación, la dosis diaria efectiva es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 400 mg. por día, y preferiblemente de aproximadamente 0,25 a 200 mg. por día, o a de aproximadamente 0,05 a 4 mg./kg. de peso corporal en una sola dosis o en dosis divididas.

10                    El 7,8-dimetoxipirimido-4,5-b7-quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo es activo a través de las vías de administración oral, intravenosa, intraperitoneal e inhalación. Es activo intraperitonealmente a 15 0,3-1 mg./kg.; y oralmente en la escala de 0,3-30 mg./kg. Cuando se administra por medio de aerosol, se observan las respuestas relacionadas de la concentración utilizando soluciones de 0,3-30 mg./ml. Intravenosamente, es activo a un nivel tan bajo como de 0,003 mg./kg.

20                    Se ha observado que el 7,8-dimetoxipirimido-4,5-b7-quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo ocasiona una hipotensión marcada pero transiente y bradicardia en los perros. El efecto aparece que es una especie específica. Aparece que está relativamente exento de toxicidad ya que dosis intravenosas de 1000 mg./kg.

25  
17-4-74.

425238



no causan la muerte en ratones.

Además de los compuestos de la Fórmula I, anterior, los análogos de los mismos en donde  $R_1$  es fenilo sustituido en donde el sustituyente es por lo menos uno de alquilo, alcoxi, alquilendioxi y halo, y los compuestos de las Fórmulas I, II y III, que se describen en la presente, y los análogos de los mismos en donde  $COR^O$  es una amida derivada de un aminoácido, por ejemplo etilglicina, y aquellos en donde  $COR^O$  es sustituido por un grupo metilo o un grupo 5-tetrazolilo, son útiles agentes antialérgicos en la misma manera que lo son los compuestos de las Fórmulas I-III. Asimismo lo son los análogos de las Fórmulas I, II y III, y los análogos que se acaban de describir de los mismos, en donde  $-COR^O$  es sustituido por metilo o un grupo 5-tetrazolilo, pero en donde el grupo 4-ceto es sustituido por tiono (=S).

Los compuestos en donde el sustituyente en la posición es tiono (=S) en lugar de ceto (=O) se preparan en la misma forma que son preparados los compuestos ceto pero utilizando el reactivo ácido cianoacético apropiado  $CN-CH_2-C SR'$ , en lugar del reactivo ácido cianoacético en cualesquiera de las rutas A y B que se mencionan anteriormente. Alternativamente, el 2-aminonicotinonitrilo, el 2-aminoquinolino-3-carboni-

17-4-74.

425238



5 trilo o el 2-aminonaftalen-3-carbonitrilo apropiado se  
hace reaccionar con hidróxido de amonio concentrado a  
una temperatura de aproximadamente 40°C-80°C, mientras  
se burbujea sulfuro de hidrógeno a través de la solu-  
ción durante varias horas, por ejemplo, 3-5 horas; o  
10 haciendo reaccionar el nitrilo apropiado en piridina  
conteniendo trietilamina, mientras se burbujea sulfuro  
de hidrógeno a través de la solución a temperatura am-  
biente. Dichos procedimientos son descritos por Mautner,  
J. Org. Chem. 23, 1450 (1958) y Bercat-Vatterone, Annales  
de Chimie 7, 312 (1962), respectivamente. Las tioamidas  
así obtenidas se hacen reaccionar con barios derivados  
de oxalato Y-Z como se describe anteriormente para las  
Rutas A y B.

15 El sustituyente tetrazolilo (T) en la po-  
sición 2 se prepara a partir del compuesto correspon-  
diente en donde el 2-sustituyente es ciano. La reacción  
comprende tratar el compuesto 2-ciano con ácido hidra-  
zoico o, preferiblemente, una mezcla de azida de sodio  
20 y cloruro de amonio en N,N-dimetilformamida o sulfóxido  
de dimetilo a una temperatura de aproximadamente 100°C.  
a la temperatura de reflujo de la mezcla durante de  
aproximadamente 5 a aproximadamente 24 horas. La adición  
de un pequeño exceso (1-5%) de azida de amonio o de un  
25 ácido de Lewis sirve para acelerar la reacción. Altern

17-4-74.

425238



tivamente, una mezcla de azida de sodio y ácido acético puede utilizarse para generar el ácido hidrazoico in situ. Con este sistema como fuente de ácido hidrazoico, el n-butanol refluente sirve como un solvente útil y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente 3 a 5 días.

Los derivados de 2-ciano requeridos se obtienen haciendo reaccionar el ácido 3-amino-2-naftoico, el ácido 2-amino-nicotínico o el ácido 2-aminoquinolin-3-carboxílico apropiado con cianógeno, como es descrito por Griess, Ber. 2, 415 (1869) y Ber. 11, 1985 (1878). Alternativamente, y de preferencia, los compuestos 2-ciano se preparan mediante deshidratación de las correspondientes 2-carboxamidas con, por ejemplo, cloruro de fosforilo de acuerdo con el procedimiento que se expone en Org. Syn. Coll. Vol. 3 535 (1955), o con pentóxido de fósforo como es escrito por Hayoshi y colaboradores, Chem. Pharm. Bull. (Japón) 12, 43 (1964). Toda vía adicionalmente, la deshidratación puede llevarse a cabo por medio de cloruro de p-toluensulfonilo (cloruro de tosilo) y piridina de acuerdo con el procedimiento de Stephens y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 77, 1701 (1955).

Adicionalmente, los derivados de 2-tetrazol de las Fórmulas I, II y III se preparan convirtien-

25  
17-4-74.

425238



do los derivados de 2-carboxamida de los mismos a la  
2-(N-p-metoxibencil)-carboxamida correspondiente de  
acuerdo con métodos conocidos. La amida N-sustituida  
se hace reaccionar con fosgeno en piridina durante de  
5 aproximadamente 2 a 5 horas para proporcionar un imi-  
nocloruro. El iminocloruro se trata con azida de so-  
dio en N,N-dimetilformamida seca a temperatura ambien-  
te durante de 2 a 4 horas para proporcionar el tetra-  
zol 1,5-disustituido. El grupo p-metoxibencilo después  
10 se remueve mediante tratamiento del tetrazol sustituido  
con ácido trifluoroacético a una temperatura de aproxi-  
madamente 40°C y un equivalente de anisol. (El grupo  
4-oxo, si se convierte a un grupo 4-cloro por medio de  
fosgeno, se regenera mediante hidrólisis alcalina de  
15 acuerdo con los procedimientos normales).

En un método todavía adicional, los deri-  
vados de 2-(5-tetrazolilo) se preparan calentando 5-car-  
betoxitetrazol (Oliveri-Mandola, Gazz. Chim. Ital. 41,  
I, 59 (1911) con el reactivo apropiado de 2-aminoquino-  
20 lin-3-carboxamida, la 3-aminonaftalen-2-carboxamida o  
la 2-aminonicotinamida en un solvente inerte. Este pro-  
cedimiento corresponde a la etapa común de las Rutas A  
y B anteriores, pero en donde el reactivo Y-Z es 5-carbe-  
toxitetrazol.

25  
17-4-74.

Las amidas derivadas del aminoácido se ob

425238



5 tienen convenientemente a partir del correspondiente éster de alquilo inferior, por ejemplo, éster de etilo, mediante la reacción con el aminoácido apropiado o un derivado del mismo, en la forma descrita en los Ejemplos VII y IX siguientes. El compuesto de la Fórmula I, la N-carbetoximetil-7,8-dimetoxipirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxamida ( $R_1, R_2, R_5 = H; R_3, R_4 = OCH_3; R^0 = NHCH_2COOC_2H_5$ ), cuando se administra intravenosamente a 30 y 3 mg./kg. de peso corporal a ratas proporciona 96 y 32% de protección, respectivamente, en el ensayo de PCA.

#### EJEMPLO I

Pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo

##### A. 2-Aminoquinolina-3-carboxamida

15 Se agrega cianoacetamida (19,4 gramos, 0,23 moles) a una solución de etóxido de sodio (6,65 gramos, 0,29 moles) en etanol absoluto (460 ml.) mantenida a una temperatura de 50°C. La mezcla se agita y se agrega o-aminobenzaldehído (28,0 gramos, 0,23 moles) en etanol absoluto (100 ml.). Después de quince minutos de agitación a una temperatura de 50°C., la mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo, se filtra y se seca para proporcionar 34,5 gramos (84% de rendimiento) del producto; con punto de fusión de 240-242°C.

25 B. Pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de

17-4-74.

425238



etilo

Una mezcla de 2-aminoquinolin-3-carboxamida (25,0 gramos, 0,134 moles) y oxalato de dietilo (500 ml.), se calienta a reflujo durante 4 horas mientras se destila el etanol-agua que se forman. La mezcla de reacción después se enfría a temperatura ambiente, el producto sólido se filtra, se lava con oxalato de dietilo y se seca con aire para dar 22,6 gramos de un sólido de color verde pardusco; con punto de fusión de 245-246°C. Se purifica mediante recristalización, con descoloración, en cloroformo caliente. El sólido blancuzco que se obtiene de esta manera (16,2 gramos, 45% de rendimiento) funde a una temperatura de 247-248°C.

Análisis:

Calculado para  $C_{14}H_{11}N_3O_3$ :  
C, 62,51; H, 4,24; N, 15,67%.  
Encontrado: C, 62,44; H, 4,24; N, 15,67%.

El mismo compuesto se obtiene: (a) sometiendo a reflujo cantidades equimolares de 1-carbetoxiformimidato y 2-amino-quinolin-3-carboxilato de etilo en etanol durante tres horas. La mezcla de reacción se concentra, el producto se recoge mediante filtración y se recristaliza en cloroformo caliente; o (b) sometiendo a reflujo cantidades equimolares de 1-carbetoxiformidina y 2-aminoquinolina-3-carboxamida en etanol duran

17-4-74.

425238



te 3-4 horas en la presencia de una cantidad equimolar de etóxido de sodio. La mezcla de reacción se elabora como se describe en el inciso (a) anterior.

EJEMPLO II

5 7,8-Dimetoxi-pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo

A. Alfa-ciano-beta-(2-nitro-4,5-dimetoxifenil)acrilamida

10 Se agregan piperidina (2,1 gramos, 0,0237 moles) y 2-cianoacetamida (22,0 gramos, 0,263 moles) a una suspensión de 6-nitroveratraldehído (50,0 gramos, 0,237 moles) en metanol (500 ml.). La mezcla se calienta a reflujo durante dos horas, y después se enfría en un baño de hielo y se filtra. La torta de filtro de color amarillo brillante se lava con isopropanol frío  
15 (300 ml.) y después se seca con aire. Rendimiento = 60,1 gramos (93%); con punto de fusión de 265-266°C.

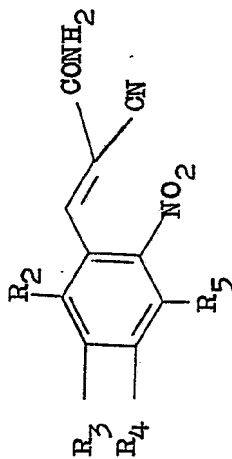
Análisis:

20 Calculado para  $C_{12}H_{11}N_5O_3$ :  
C, 51,99; H, 4,00; N, 15,16%  
Encontrado: C, 51,96; H, 4,20; N, 15,23%.

25 Siguiendo el procedimiento de las preparaciones anteriores, pero utilizando el reactivo nitrobenzaldehído alcoxi sustituido apropiado, se preparan los compuestos que se enumeran a continuación:

17-4-74.

17-4-74.



<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>	p. f. (°C.)	% de Rendimiento
H	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	231-2 (con desc.)	20(a)
OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	247-8 (con desc.)	82,5
H	H	OCH <sub>3</sub>	H	157-2 (con desc.)	42
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	244,5 (con desc.)	73,5
H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O-m-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H		54
H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>7</sub> H <sub>7</sub>	H	167-167,5 (con desc.)	73
H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	243-4 (con desc.)	62
H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	191-3 (con desc.)	79
H	-OCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-		H	301,5 (con desc.)	98,2

(a) Se somete a reflujo durante 18 horas.



425238



B. 6,7-dimetoxi-2-aminoquinolin-3-carboxamida

Se agrega hierro en polvo (65,2 gramos, 1,22 moles) durante un período de media hora a una suspensión de alfa-ciano-beta-(2-nitro-4,5-dimetoxifenil)-acrilamida (75,0 gramos, 0,271 moles) en una solución al 50% de ácido acético-N,N-dimetilformamida (750 ml.) a una temperatura de 75°C. Cuando se completa la adición del hierro en polvo, la mezcla se calienta a una temperatura de 90°C., durante cuatro horas y después se filtra mientras todavía está caliente. La torta de filtro se lava con ácido acético caliente (150 ml.). El filtrado de color rojo oscuro se agrega gradualmente a ácido clorhídrico 1N (1500 ml.) y el precipitado de color rosa se recupera mediante filtración y recristalización en un exceso (10%) de hidróxido de sodio acuoso. El sólido se filtra, se lava con isopropanol frío y se seca para dar el producto del título en forma de cristales de color amarillo. Rendimiento = 57,1 gramos (83,5%); con punto de fusión de 274-275°C.

20 Análisis:

Calculado para  $C_{12}H_{15}N_3O_3$ :

C, 58,30; H, 5,29; N, 16,99%

Encontrado: C, 58,06; H, 5,29; N, 17,25%.

25 En la repetición del procedimiento B anterior, pero utilizando la alfa-ciano-beta-(2-nitro-al

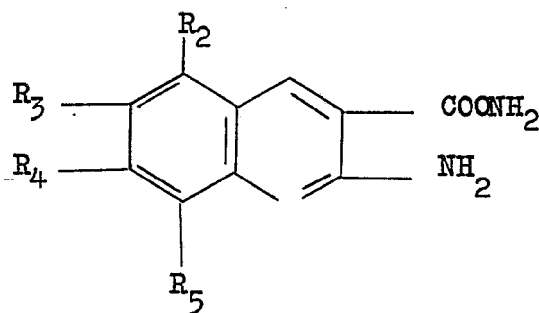
17-4-74.

425238



coxifenil)acrilamida apropiada del procedimiento A, se preparan los siguientes compuestos:

5



17-4-74.

17-4-74.

R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	p.f. (20.)	% de Rendimiento
H	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	119-120	52
H	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	263-4 (con desc.)	78,5
H	H	OCH <sub>3</sub>	H	281-2 (con desc.)	82
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	240-1,5 (con desc.)	83,2
H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	252	85
H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>7</sub> H <sub>7</sub>	H	279-80 (con desc.)	73
H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	234-5 (con desc.)	83,7
H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	243-4 (con desc.)	90,8
H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-		H	269,5 (con desc.)	26,5

425238

- 3 -



425238



C. 7,8-dimetoxipirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo

5 A un matraz de fondo redondo equipado con agitador, condensador de reflujo y un aparato Dean-Stark y conteniendo una mezcla de oxalato de dietilo (50 ml.) y xileno (80 ml.) a reflujo, se agrega 6,7-dimetoxi-2-aminoquinolin-3-carboxamida (3,0 gramos, 0,012 moles). El xileno, el agua, y el etanol se destilan y se recogen durante un período de cuatro horas. Cuando todo el xileno se remueve, la mezcla de reacción se lleva a una temperatura de 185°C., se enfría a aproximadamente 100°C., y después se vierte lentamente en cloroformo (300 ml.). La solución de cloroformo se enfría y el precipitado de color café que se forma se remueve mediante filtración.

10 El filtrado se descolora con carbón, se concentra y se enfría para dar una masa cristalina. Los cristales se recogen en cloroformo caliente, la solución se trata con carbón, se filtra y se concentra para dar cristales de color amarillo pálido; 0,59 gramos (15%); con punto de fusión de 273-273°C. (con descomposición).

15

20

Análisis:

Calculado para  $C_{16}H_{15}N_3O_5$ :

C, 58,41; H, 4,60; N, 12,77%

Encontrado: C, 57,91; H, 4,53; N, 12,37%.

25

Una ruta alternativa para obtener este

17-4-74.

425238



producto comprende calentar una mezcla de 6,7-dimetoxi-2-  
-aminoquinolin-3-carboxilato de etilo (1,38 gramos,  
5,0 mM), clorhidrato de 1-carbetoxiformimidato de etilo  
(1,82 gramos, 10 mM), trietilamina (5,1 gramos, 5,0  
5 mM), etanol (50 ml.) y N,N-dimetilformamida (20 ml.) en  
un baño de vapor durante 17 horas. La mezcla de reac-  
ción se enfría y el sólido que se separa se filtra, se  
tritura con cloroformo caliente y después se recristali-  
za en cloroformo para dar 0,170 gramos del producto,  
10 con punto de fusión de 273-274°C. (con descomposición).

Una ruta alternativa adicional es la si-  
guiente: A oxalilcloruro de etilo (80,0 ml.) se agrega  
6,7-dimetoxi-2-aminoquinolin-3-carboxamida (2,0 gramos,  
0,81 mM) y la mezcla se calienta a una temperatura de  
15 95°C., durante dos días. La mezcla de reacción después  
se enfría y se filtra. El producto sólido se tritura  
con y se recristaliza en cloroformo caliente.

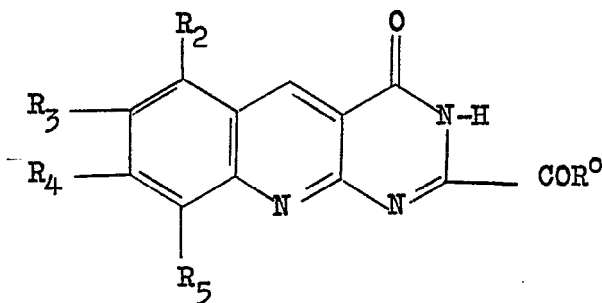
Todavía adicionalmente, una mezcla de  
6,7-dimetoxi-2-aminoquinolin-3-carboxamida (0,5 gramos,  
20 2 milimoles), cianoformato de etilo (0,43 gramos, 44  
milimoles) y benceno (30 ml.) se somete a reflujo duran-  
te tres días. La mezcla después se enfría, se filtra y  
el sólido se extrae con cloroformo. La concentración  
del extracto de cloroformo proporciona el producto, el  
25 cual se recristaliza en cloroformo.

17-4-74.

425238



5 Siguiendo el primer procedimiento de C anterior, pero utilizando el reactivo 2-aminoquinolin-3-carboxamida alcoxi sustituido apropiado de B anterior, y el éster apropiado del ácido oxálico, se preparan los compuestos que se enumeran a continuación:





425238

R <sup>o</sup>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	p.f. (αC.)	% de Rendimiento
O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	263-4 (con desc.)	14,5
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	256-7 (con desc.)	35
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	254-5 (con desc.)	24
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	263-4 (con desc.)	9
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	250 (con desc.)	31,4
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	201-3 (con desc.)	16
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>7</sub> H <sub>7</sub>	H	241-2 (con desc.)	41
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	264-5 (con desc.)	16
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	243-4 (con desc.)	19,1
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-		H	252,5 (con desc.)	11,2

17-4-74.

425238

- 2



D. Acido 2-carboxílico de 7,8-dimetoxipirimido/4,5-b/quinolin-4(3H)-ona

Se agita a temperatura ambiente durante veinte horas 7,8-dimetoxipirimido/4,5-b/quinolin-4(3H)-  
5 -ona-2-carboxilato de etilo (250 mg., 7,4 mM) en hidróxido de sodio acuoso al 5% (37,5 ml.). El éster se disuelve dentro de diez minutos y es seguido por la aparición gradual de un precipitado de color claro. La mezcla de reacción se acidifica mediante la adición lenta  
10 de ácido clorhídrico acuoso al 10% (13 ml.). El precipitado de color claro se disuelve y se forma un precipitado de color amarillo. La mezcla ácida se agita durante 45 minutos y después se filtra. La torta de filtró se lava con agua y después se seca al vacío. Rendimiento = 140 mlg. (63%) de un sólido de color amarillo. P  
15 to de fusión de 277°-280°C. (con descomposición). El análisis muestra que es 86% puro. El resto es cloruro de sodio más una pequeña cantidad de agua. Se purifica mediante recristalización en ácido trifluoroacético.  
20 El monohidrato de sal de trifluoroacetato que se obtiene de esta manera funde a una temperatura de 281°-283°C (con descomposición).

17-4-74.

425238



Análisis:

Calculado para  $C_{14}H_{11}O_5N_3 \cdot CF_3COOH \cdot H_2O$ :

C, 44,34; H, 3,25; N, 9,69; F, 13,15%

Encontrado: C, 43,95; H, 3,17; N, 9,99; F, 13,75%.

5

El 7-metoxi-8-etoxipirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo se prepara en una forma similar de acuerdo con los procedimientos A-C, empezando con 3-metoxi-4-etoxi-6-nitro-benzaldehído. Funde a una temperatura de 264-265°C. (con descomposición).

10

Y los productos restantes del Ejemplo II-C se hidrolizan de acuerdo con el procedimiento D para proporcionar los ácidos correspondientes.

EJEMPLO III

15

7-Fluoropirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo

A. Alfa-ciano-beta-(2-nitro-5-fluorofenil)acrilamida

20

Una mezcla de 3-fluoro-6-nitrobenzaldehído (10,0 gramos, 0,0592 moles), 2-cianoacetamida (5,24 gramos, 0,0622 moles), piperidina (0,37 gramos, 4,36 milimoles) y etanol (92 ml.), se calienta a reflujo en un baño de vapor durante dos horas. Después se enfría en un baño de hielo, después de lo cual el producto se precipita y se recupera mediante filtración, se lava con etanol frío y se seca. Rendimiento = 9,1 gramos (65%)

25

17-4-74.

425238



de producto crudo. Punto de fusión de 162º-166ºC.

Tiene una pureza suficiente para usarse en la etapa siguiente.

B. 6-Fluoro-2-aminoquinolin-3-carboxamida

5 Se agrega gradualmente hierro en polvo (8,52 gramos, 0,152 moles) durante un período de cuarenta minutos, a una suspensión de alfa-ciano-beta-(2-nitro-5-fluorofenil)acrilamida (7,97 gramos, 0,034 moles) en ácido acético (100 ml.) a una temperatura de 85ºC.

10 Cuando se completa la adición del hierro en polvo, la mezcla se calienta a una temperatura de 95º-100ºC., durante 1,5 horas y después se filtra en caliente a través de tierra diatomácea. El filtrado se enfría en un baño de hielo y después se filtra para dar un sólido

15 cristalino de color canela. El sólido se divide entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra para dar 6,34 gramos (90%) de la amida del título en forma de cristales de color amarillo. Punto de fusión de

20 232º-236ºC.

C. 7-Fluoropirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de oxalato de dietilo (57,2 gramos, 0,392 moles) y 6-fluoro-2-aminoquinolin-3-carboxamida (5,34 gramos, 0,0261 moles) se calienta duran-

25

17-4-74.

425238



5 te dieciocho horas a una temperatura de 160°C., bajo una atmósfera de nitrógeno y después se deja enfriar a temperatura ambiente. Se agrega hexano (300 ml.), la mezcla se agita y se filtra para proporcionar el producto deseado. Se lava con hexano y se seca. Rendimiento = 4,9 gramos (71%); con punto de fusión de 272°C (con descomposición).

Análisis:

10 Calculado para  $C_{19}H_{10}FN_3O_3$ :  
C, 58,54; H, 3,51; N, 14,36; F, 6,61%  
Encontrado: C, 58,29; H, 3,47; N, 14,69; F, 6,70%.

EJEMPLO IV

8-Fluoropirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo

15 A. Alfa-ciano-beta-(2-nitro-4-fluorofenil)acrilamida

20 Una mezcla de 4-fluoro-2-nitrobenzaldehído (8,70 gramos, 51,5 milimoles), 2-cianoacetamida (4,7 gramos, 54,4 milimoles), piperidina (0,032 gramos, 0,37 milimoles), y etanol (80 ml.), se agita a temperatura ambiente durante 28 horas. El sólido que se forma se separa mediante filtración, se lava con etanol (45 ml.) y se seca. Rendimiento = 10 gramos (83,5%) de la acrilamida del título en forma de cristales de color ca-

25 B. 7-Fluoro-2-aminoquinolin-3-carboxamida

17-4-74.

425238



A una solución del producto de la Preparación A, anterior, (10,0 gramos, 0,042 moles) en ácido acético (192 ml.) a temperatura de 110°C., se agrega gradualmente, durante un período de cuarenta minutos, hierro en polvo (10,3 gramos, 0,192 moles). La mezcla se agita durante una hora después se concentra bajo presión reducida hasta obtener una pasta espesa. La pasta se divide entre acetato de etilo (100 ml.) y agua (100 ml.) y las fases se separan. Esta etapa de división se repite tres veces más. Las capas de acetato de etilo combinadas se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtran y se concentran hasta un volumen pequeño. El sólido se filtra y se seca. Rendimiento = 4,72 gramos (57,3%) de producto crudo; con punto de fusión de 259-262°C. Se utiliza directamente en la etapa siguiente.

C. 8-Fluoropirimido/4,5-b/quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo

Se mezclan entre sí oxalato de dietilo (47,5 gramos, 0,326 moles) y 7-fluoro-2-aminoquinolin-3-carboxamida (3,7 gramos, 0,015 moles) y se calientan a una temperatura de 160°C., durante siete horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agrega hexano (300 ml.), y el sólido de color café que se precipita se filtra, y se lava con hexano (60 ml.). Después se suspende en cloroformo caliente (250 ml.).

17-4-74.

425238



ml.) y el material insoluble se remueve mediante filtra  
ción. El filtrado caliente se descolora con carbón, se  
filtra y se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). El sólido de color café cla  
ro que se precipita en el enfriamiento se filtra y se  
5 recristaliza en alcohol isopropílico. Rendimiento = 1,04  
gramos (29,2%) del éster etílico del título. Punto de  
fusión de 248-251°C.

Análisis:

Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_3$ :  
10 C, 58,54; H, 3,51; N, 14,63; F, 6,61%  
Encontrado: C, 58,52; H, 3,61; N, 14,76; F, 6,56%.

EJEMPLO V

7-Cloropirimido/4,5-b/quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato  
de etilo

15 A. Alfa-ciano-beta-(2-nitro-5-clorofenil)acrilamida

Una mezcla de 5-cloro-2-nitrobenzaldehido  
(47,0 gramos, 0,25 moles), 2-cianoacetamida (21,0 gra-  
mos, 0,25 moles), dietilamina (0,5 ml.) y etanol (500  
ml.), se calienta a reflujo durante una hora. Se agre-  
20 ga etóxido de sodio (10 mg.) a la mezcla clara y se so-  
mete a reflujo continuado durante un período adicional  
de 2,5 horas. Después se enfría y el producto cristali-  
no que se precipita se recupera mediante filtración.  
Rendimiento = 52,3 gramos (88%); con punto de fusión  
25 del crudo = 183°C-185°C. Se utiliza sin purificación en

17-4-74.



la etapa B.

425238

B. 6-Cloro-2-aminoquinolin-3-carboxamida

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo IV-B, se trata alfa-ciano-beta-(2-nitro-5-clorofenil)-acrilamida (51,0 gramos, 0,2 moles) con hierro en polvo (56 gramos, 1,0 mol) para proporcionar 19 gramos (43%) del derivado de carboxamida del título. Con punto de fusión de 250-251°C., cuando se recristaliza en etanol.

10 C. 7-Cloropirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo

15 Una mezcla de 6-cloro-2-aminoquinolin-3-carboxamida (2,2 gramos, 0,01 mol), hidruro de sodio (0,52 gramos, 0,012 moles como una dispersión en aceite al 56%) y N,N-dimetilformamida (200 ml.) se agrega a una solución de oxalato de dietilo (5 ml.) y N,N-dimetilformamida (5 ml.). La mezcla de reacción se agita durante quince minutos, se agrega una segunda porción de hidruro de sodio (0,52 gramos, 0,012 moles) y la agitación se continúa durante un período adicional de quince minutos. Se agrega cuidadosamente ácido acético (25,0 ml.) a la mezcla seguido por agua (50 ml.). El precipitado de color canela se remueve mediante filtración y se seca (2,0 gramos de éster crudo). Se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando cloro-

20

25

17-4-74.

425238



formo:2B etanol (99:1) como eluyente. El producto, recuperado mediante concentración del eluato, se recristaliza en ácido acético. Rendimiento = 1,3 gramos (37%). Punto de fusión de 260,5°C. (con descomposición). Los espectros en masa dieron m/e = 303.

EJEMPLO VI

7,8-Metilendioxi-4,5-b/quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo

A. 6,7-Metilendioxi-2-aminoquinolin-3-carboxamida

A metóxido de sodio (1,90 gramos, 0,03 moles) en metanol (50 ml.) se agrega 4,5-metilendioxi-2-aminobenzaldehído (5,0 gramos, 0,03 moles) y 2-cianoacetamida (2,50 gramos, 0,03 moles). La mezcla se calienta a reflujo durante quince minutos y después se enfría en un baño de hielo. El sólido de color amarillo claro se filtra y se recristaliza en ácido acético para dar 6,18 gramos (89,3%) del producto deseado. Punto de fusión de 308°C. (con descomposición). (m/e = 231).

B. Ciclización de 6,7-metilendioxi-2-aminoquinolin-3-carboxamida

Una mezcla 6,7-metilendioxi-2-aminoquinolina, 3-carboxamida (1,50 gramos, 6,5 milimoles), metóxido de sodio (0,05 gramos, 1,25 milimoles) y oxalato de dietilo (150 ml.) se calienta a una temperatura de 150°C., durante 3,5 horas. La mezcla después se enfría

17-4-74.

425238



5 a temperatura ambiente para precipitar el producto que se recupera mediante filtración (1,0 gramos). Se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando cloroformo:metanol (99:1) como eluyente. El producto se recupera mediante evaporación del eluato y recristalización del residuo en etanol. Rendimiento = 0,414 gramos (20,4%) del producto ciclizado. Punto de fusión de 267°C. (con descomposición).

Análisis:

10            Calculado para  $C_{15}H_{14}N_3O_5$ :  
                  C, 57,51; H, 3,54; N, 13,41%  
          Encontrado:    C, 57,19; H, 3,67; N, 13,33%.

EJEMPLO VII

15            7,8-Dimetoxipirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxamida

                  Se burbujea amoníaco anhidro en una mezcla de 7,8-dimetoxipirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo (300 mg., 9,00 milimoles) en etanol absoluto (75 ml.) durante quince minutos. Se forma una solución clara seguido después de unos cuantos minutos por la formación de un precipitado. La mezcla de reacción se transfiere a una bomba de presión (Monel) y se calienta en un baño de aceite a 95°C durante la noche. La bomba después se enfría a temperatura ambiente y el contenido se remueve. La bomba se lava con etanol

25  
17-4-74.

425238



5 y la mezcla de reacción combinada más el lavado se filtran para recuperar el producto. La torta del filtro se lava con etanol y después se seca en aire. Rendimiento = 260 mg. (95%). Punto de fusión de 310°C (con descomposición).

#### EJEMPLO VIII

n-Butilpirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato

10 Se agrega pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo (3,0 gramos, 1,12 milimoles) a n-butanol (350 ml.) conteniendo diez gotas de ácido clorhídrico. La mezcla se somete a reflujo durante 36 horas, y después se enfría y se filtra. El sólido se disuelve en cloroformo caliente, el material insoluble se remueve mediante filtración y el filtrado se concentra para proporcionar 1,19 gramos del éster n-butílico (36% de rendimiento). Punto de fusión de 218-219,5°C.

15

#### Análisis:

Calculado para  $C_{16}H_{15}N_3O_3$ :

C, 64,71; H, 5,09%

20 Encontrado: C, 64,12; H, 5,20%.

#### EJEMPLO IX

Pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-2-carboxamida

25 Una mezcla de 2-aminoquinolin-3-carboxamida (2,0 gramos, 1,15 milimoles), oxamato de etilo (2,71 gramos, 23,1 milimoles), etilenglicol (10 ml.) y metoxi  
17-4-74.

425238



do de sodio (10 mg.), se calienta a una temperatura de 170°C., durante una hora. El producto se precipita mediante la adición lenta de metanol enfriado con hielo (50 ml.) a la mezcla de reacción caliente seguido por enfriamiento en un baño de hielo. Se filtra, se lava con metanol frío y se seca al vacío. Rendimiento : 0,768 gramos (28%). Punto de fusión de 320°C.

Análisis:

Calculado para  $C_{12}H_8O_2N_4$ :

10 C, 59,96; H, 3,35; N, 23,32%

Encontrado: C, 59,90; H, 3,43; N, 22,10%.

EJEMPLO X

6-Cloropirimido/4,5-b/quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo

15 A. 5-Cloro-2-aminoquinolin-3-carboxamida

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I-A, 2-amino-6-clorobenzaldehido (5,4 gramos, 0,035 moles), 2-cianoacetamida (2,94 gramos, 0,035 moles), etóxido de sodio (3,0 gramos, 0,044 moles) en etanol (50 ml.), se prepara la carboxamida del título con un rendimiento de 77% (5,92 gramos). Punto de fusión de 270° - 273°C (con descomposición).

B. 6-Cloropirimido/4,5-b/quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo

25 Oxalato de dietilo (350 ml.) y 5-cloro-2-  
17-4-74.

425238



-aminoquinolin-3-carboxamida (5,9 gramos, 0,0267 moles) se calientan juntos a una temperatura de 170°C., durante cuatro horas. El agua y el etanol subproducidos se destilan de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción de color oscuro se enfría, se trata con hexano (300 ml.) y se filtra. El sólido de color café se disuelve en cloruro de metileno:etanol (1:1), se descolora con carbón y se concentra para dar un sólido de color canela. El sólido se recrystaliza en cloruro de metileno-hexano. Se purifica adicionalmente mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando cloruro de metileno: etanol (9:1) como eluyente. El producto, recuperado mediante evaporación del eluato, se recrystaliza en cloruro de metileno-etanol. Rendimiento = 0,756 gramos (9,3%). Punto de fusión de 278-279°C. (con descomposición).

Análisis:

Calculado para  $C_{14}H_{10}ClN_3O_3$ :

C, 55,50; H, 3,33; N, 13,87%

Encontrado: C, 55,03; H, 3,21; N, 13,85%.

EJEMPLO XI

Sal disódica del ácido 2-carboxílico de pirimido/4,5-b/quinolin-4(3H)-ona

Se agrega pirimido/4,5-b/quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo (5,0 gramos, 0,0185 moles)

17-4-74.

425238



5 a hidróxido de sodio acuoso al 15% (200 ml.) y la mezcla se agita durante veinte horas a temperatura ambiente. El sólido de color amarillo que se forma se filtra de la mezcla de reacción, se disuelve en agua, y la solución se ajusta a un pH de 7 mediante la adición lenta de ácido clorhídrico al 10%. La suspensión se filtra, la torta del filtro se lava con metanol y se seca. Rendimiento = 4,0 gramos (73,4%) de la sal de hemihidrato disódico. Punto de fusión de 345<sup>o</sup>-347<sup>o</sup>C. (con descomposición).

10

EJEMPLO XII

7-metoxipirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo

A. Alfa-ciano-beta-(5-metoxi-2-nitrofenil)acrilamida

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo II-A, el 5-metoxi-2-nitrobenzaldehído se convierte al derivado de acrilamida del título en un rendimiento de 86%. Punto de fusión de 207-208<sup>o</sup>C. (con descomposición).

B. 6-metoxi-2-aminoquinolin-3-carboxamida

20 La alfa-ciano-beta-(5-metoxi-2-nitrofenil)-acrilamida se hace reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo II-B para dar el correspondiente derivado de quinolina en un rendimiento de 79,5%. Punto de fusión de 231<sup>o</sup>-232<sup>o</sup>C. (con descomposición).

25 C. 7-metoxipirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxi-

17-4-74.



lato de etilo. 125238

La 6-metoxi-2-aminoquinolin-3-carboxamida se convierte al compuesto del título por medio del procedimiento del Ejemplo II-C en un rendimiento de 10%.

5 Punto de fusión de 263º-264ºC. (con descomposición).

Análisis:

Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>:

C, 60,19; H, 4,38; N, 14,04%

Encontrado: C, 60,28; H, 4,34; N, 14,26%.

10

EJEMPLO XIII

8,9-Dimetoxipirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo

Se repiten los procedimientos del Ejemplo II-A-C pero utilizando 2-nitroveratraldehido (2,08 gramos) en lugar de 6-nitroveratraldehido. Los rendimientos de los puntos de fusión de los intermediarios y del producto final se enumeran a continuación:

15

A. Alfa-ciano-beta-(2-nitro-3,4-dimetoxifenil)acrilamida: Rendimiento = 64%; punto de fusión de 194-195ºC.

20

B. 7,8-Dimetoxi-2-aminoquinolin-3-carboxamida: Rendimiento = 50%; punto de fusión de 218-219ºC.

24

C. 8,9-dimetoxipirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo; Rendimiento = 30%; punto de fusión de 233-234ºC. (con descomposición).

17-4-74.

425238



Análisis:

Calculado para  $C_{16}H_{15}N_3O_3$ :

C, 58,35; H, 4,60; N, 12,76%

Encontrado: C, 58,52; H, 4,47; N, 12,68%.

5

EJEMPLO XIV

Acido 2-hidroxámico de 7,8-dimetoxipirimido[4,5-b]quino-  
lin-4(3H)-ona

10

Se agrega 7,8-dimetoxipirimido[4,5-b]qui-  
nolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo (200 mg., 6,08  
milimoles) a una solución de clorhidrato de hidroxilami-  
na (69 mg., 100 milimoles) y trietilamina (100 mg.,  
100 milimoles) en etanol absoluto (50 ml.). La mezcla  
se calienta a una temperatura de 95°C., durante la no-  
che en una bomba y después se enfría. El sólido de co-  
lor amarillo insoluble se filtra, se lava con etanol  
caliente y se seca para proporcionar 143 mg. (74%) del  
producto del título. Punto de fusión de 337°C. (con des-  
composición).

15

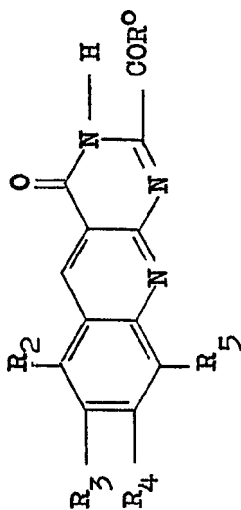
EJEMPLO XV

20

Los compuestos que se presentan a conti-  
nuación se preparan a partir de los reactivos apropia-  
dos por medio de los procedimientos de los ejemplos  
anteriores:

17-4-74.

425238



<u>R<sup>o</sup></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>	<u>Método del Ejemplo</u>
OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	I
NHOH	H	H	H	H	XIV
OCH <sub>3</sub>	H	F	H	H	III
NH <sub>2</sub>	H	F	H	H	VII
O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	F	H	VIII
NH <sub>2</sub>	H	H	F	H	VII
NH <sub>2</sub>	Cl	H	H	H	VII
NHOH	Cl	H	H	H	XIV
O-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	Cl	H	H	V
NH <sub>2</sub>	H	Cl	H	H	IX

17-4-74.

425238



$R^0$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$R_5$	Método del Ejemplo
$OCH_3$	H	$-O-CH_2-O-$		H	VI
$NH_2$	H	$-O-CH_2-O-$		H	IX
NHOH	H	$-O-CH_2-O-$		H	XIV
$OCH_3$	H	$OCH_3$	$OCH_3$	H	II
$O-n-C_3H_7$	H	$OCH_3$	$OCH_3$	H	II
$NH_2$	H	$OCH_3$	$OCH_3$	H	IX
$NH_2$	H	$OCH_3$	H	H	VII
$NH_2$	H	H	$OCH_3$	$OCH_3$	VII
$OC_2H_5$	H	$OC_2H_5$	H	H	II
$OC_2H_5$	H	H	$OC_2H_5$	H	II
$NH_2$	H	$OC_2H_5$	$OC_2H_5$	H	VII
NHOH	H	$OC_2H_5$	$OC_2H_5$	H	XIV
$OC_2H_5$	H	Br	H	Br	I
$OC_2H_5$	H	Cl	H	Cl	I
$OCH_3$	Cl	H	H	Cl	I

17-4-74.



425238



R <sup>o</sup>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Método del Ejemplo
NHOH	CH <sub>3</sub>	H	H	H	XIV
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	I
NH <sub>2</sub>	H	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	VII
OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	I
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	I
NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	VII
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	I
NH <sub>2</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	IX
NHOH	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	XIV
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	VII
NH <sub>2</sub>	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	IX
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	I
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	I
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -O-		OCH <sub>3</sub>	H	I
O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -O-		OCH <sub>3</sub>	H	VIII

17-4-74.

425238



$R^o$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$R_5$	Método del Ejemplo
$NH_2$	$-O-CH_2-O-$		$OCH_3$	H	VII
$NH_2$	$-O-CH_2-O-$		H	H	VII
$NH_2$		$-O-CH_2-CH_2-O$		H	II
$OCH_3$	$OCH_3$	$OCH_3$	$OCH_3$	H	I
$NH_2$	$OCH_3$	$OCH_3$	$OCH_3$	H	VII
$O-n-C_3H_7$	H	$CH_3$	$CH_3$	H	I
$OC_2H_5$	Br	H	H	H	I
$OC_2H_5$	H	Br	H	H	I
$NH_2$	H	Br	H	H	VII
$OC_2H_5$	H	H	Br	H	I
NHOH	H	H	Br	H	XIV
$OCH_3$	H	H	$t-C_4H_9$	H	II
$OC_2H_5$	H	$OCH_3$	$OC_2H_5$	H	II
$OCH_3$	H	Cl	Br	Cl	II
$OCH_3$	H	H	$O-i-C_3H_7$	$OCH_3$	II

17-4-74.

425238



<u>R<sup>0</sup></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>	<u>Método del Ejemplo</u>
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -O-		OCH <sub>3</sub>	II
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	II
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	Cl	H	II
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	Cl	Cl	II
O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	SCH <sub>3</sub>	H	H	II
NH <sub>2</sub>	H	SCH <sub>3</sub>	H	H	VII
OCH <sub>3</sub>	H	SCH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	H	II
NHOH	H	SCH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	H	XIV
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	SCH <sub>3</sub>	II

17-4-74.

425238

EJEMPLO XVI7,8-Dimetoxi-pirimidin/4,5-b/quinolin-4-(3H)-ona-2-carboxilato de 2-hidroxietilo

5 Se agrega trietilamina (1 ml.) a una suspensión de 7,8-dimetoxipirimidin/4,5-b/quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo (500 mg.) en etilenglicol (5 ml.). La mezcla se agita durante 6 horas y después se diluye con agua (30 ml.). La solución de color amarillo claro resultante se acidifica con ácido acético y

10 el precipitado que se forma se filtra. Se recristaliza mientras todavía está húmedo en N,N-dimetilformamida (20 ml.). Rendimiento = 285 mg. (53,5%). P.F. 252°C.

Análisis:

Calculado para  $C_{16}H_{15}N_3O_6$ :

15 C, 55,65; H, 4,48; N, 12,17%

Encontrado: C, 55,35; H, 4,51; N, 12,39%.

En una forma similar, los ésteres de alquilo de los Ejemplos II-XV, XVII-XIX y XIII-XXVII son transesterificados a los ésteres de 2-hidroxietilo correspondientes. La sustitución de etilenglicol por pro

20 pilenglicol, butilenglicol o 1,4-dihidroxi-butano proporciona los correspondientes ésteres de hidroxialcoxi.

EJEMPLO XVII

25 7-Metiltiopirimido/4,5-b/quinolin-4(3H)-ona-2-carboxi-  
17-4-74.

425238



lato de etilo

A. Alfa-ciano-beta-(2-nitro-5-metiltiofenil)acrilamida

5 Una solución de sal de sodio de metilmercaptano (2,78 gramos, 0,0398 moles) en N,N-dimetilformamida (50 ml.) se prepara burbujeando metilmercaptano en una mezcla de hidruro de sodio (1,67 gramos de NaH al 57%) en N,N-dimetilformamida (50 ml.). La mezcla de reacción se enfría por medio de un baño de hielo hasta que se completa la reacción.

10 La solución de metilmercáptido de sodio después se agrega, gota a gota, a una mezcla de alfa-ciano-beta-(2-nitro-5-clorofenil)-acrilamida (10 gramos, 0,0398 moles) en N,N-dimetilformamida (35 ml.) enfriada en un baño de hielo. La mezcla se agita durante  
15 una hora y después se remueve del baño de hielo y se agita durante dos horas adicionales. La mezcla de reacción se vierte en agua (600 ml.) y la mezcla resultante se agita concienzudamente. Se agrega éter (30 ml.) y el precipitado se filtra, se lava con éter y se seca. Rendimiento = 8,4 gramos; P.F. = 227<sup>o</sup>-229<sup>o</sup>C.  
20

B. 6-Metiltio-2-aminoquinolin-3-carboxamida

25 Una mezcla de alfa-ciano-beta-(2-nitro-5-metiltiofenil)acrilamida (8,4 gramos, 0,032 moles) en ácido acético - N,N-dimetilformamida (100 ml. de 1:1) se calienta en un baño a una temperatura de 75<sup>o</sup>C. Se  
17-4-74.

425238



5 agrega hierro en polvo (2,0 gramos) y la mezcla se agita hasta que la temperatura interna se eleva a 95°C. Se agrega hierro en polvo adicional (6,16 gramos de hierro total agregado = 0,146 moles) en pequeñas porciones durante un período de quince minutos. La reacción se agita durante una hora después de completar la adición y después se filtra. El residuo de hierro se lava con ácido acético caliente y el filtrado combinado y la solución de lavado se vierte en ácido clorhídrico (200 ml.). La sal de clorhidrato que se separa se filtra y se disuelve en hidróxido de sodio acuoso diluido caliente. El sólido de color amarillo que se separa en el enfriamiento se filtra, se lava con alcohol isopropílico y se seca con aire. Rendimiento = 3,26 gramos (44%); p.f. de 229-242°C.

15 Se utiliza en la Etapa C sin purificación adicional.

C. 7-metiltiopirimido/4,5-b/quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo

20 Un matraz de fondo redondo equipado con un agitador, un condensador, un termómetro y una trampa Dean-Stark y conteniendo una mezcla de 6-metiltio-2-aminoquinolin-3-carboxamida (1,0 gramo, 4,3 milimoles), oxalato de dietilo (20 ml.) y xileno (15 ml.), se sumerge en un baño de aceite calentado a una temperatura de

25 17-4-74.

425238



200°C. El xileno, el agua y el etanol se destilan de la mezcla de reacción hasta que la temperatura interna de la mezcla alcanza los 165°C. La mezcla se agita a una temperatura de 165°C., durante tres horas y después se vierte en cloroformo (40 ml.). Después de que se enfría a una temperatura ambiente la mezcla se filtra. La torta del filtro de color café se seca con aire y después se suspende en cloroformo caliente (100 ml.) al cual se le agrega carbón activado. La suspensión se filtra en enfria en hielo. El sólido de color amarillo que se precipita se filtra y se seca en aire; 142 mg. (11%). Punto de fusión de 240-242°C.

Análisis:

Calculado para  $C_{15}H_{13}N_3O_3S$ :  
C, 57,2; H, 4,16; N, 13,3%  
Encontrado: C, 56,72; H, 4,13; N, 13,22%.

EJEMPLO XVIII

7-Metilsulfinilpirimido/4,5-b/quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo

Una solución de 7-metiltiopirimido/4,5-b/-quinolin-4-(3H)-ona-2-carboxilato de etilo (315 mg., 1 milimol) en ácido trifluoroacético (2 ml.), se calienta en un baño de aceite a una temperatura de 55°C. Se agrega peróxido de hidrógeno (113 mg. de  $H_2O_2$  al 30%, 1 milimol) y la solución se agita durante diez minutos.

17-4-74.

425238

-2



Después de enfriarse a temperatura ambiente, se agrega etanol absoluto (6 ml.). El precipitado de color amarillo resultante se filtra, se lava con éter y se seca con aire. La recristalización en etanol absoluto da 185 mg. (56%) de producto; p.f. de 257-259°C.

Análisis:

Calculado para  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ :

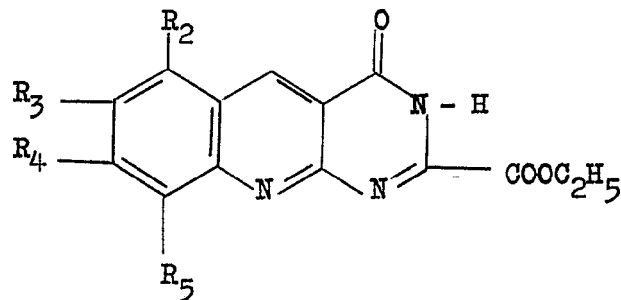
C, 54,4; H, 3,97; N, 12,7%

Encontrado: C, 54,23; H, 3,97; N, 12,69%.

Los compuestos de tiometilo del Ejemplo XV son oxidados a los correspondientes compuestos de sulfinilmetilo por medio de este procedimiento.

EJEMPLO XIX

La repetición de los procedimientos de los Ejemplos V-A, XVIIA-C y XVIII, pero utilizando los 2-nitrobenzaldehydos cloro sustituidos apropiados como reactivos, proporciona los siguientes compuestos:



20

25

17-4-74.

425238



	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>
	H	H	SOCH <sub>3</sub>	H
	SOCH <sub>3</sub>	H	H	H
	H	H	H	SOCH <sub>3</sub>
5	H	SOCH <sub>3</sub>	SOCH <sub>3</sub>	H
	SOCH <sub>3</sub>	H	H	SOCH <sub>3</sub>

EJEMPLO XX2-Metil-7,8-dimetoxipirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona

Se agrega ácido sulfúrico concentrado (1,5 ml.) a una suspensión de 6,7-dimetoxi-2-aminoquinolin-3-carboxamida (5,0 gramos, 0,02 moles) y anhídrido acético (40 ml.). La suspensión se disuelve para obtener una solución de color anaranjado oscuro de la cual se separa un precipitado de color amarillo fuerte. Se agrega anhídrido acético (10 ml.) para facilitar la agitación y el calentamiento se continúa durante un período adicional de 75 minutos. La mezcla se enfría, se agrega agua (50 ml.) y la solución resultante se hace alcalina con hidróxido de sodio 5N (225 ml.). Se enfría, el precipitado se recoge mediante filtración y se seca con aire. El sólido de color amarillo se recristaliza en etanol. Rendimiento = 2,37 gramos, con punto de fusión de 300<sup>o</sup>-302<sup>o</sup>C. (con descomposición).

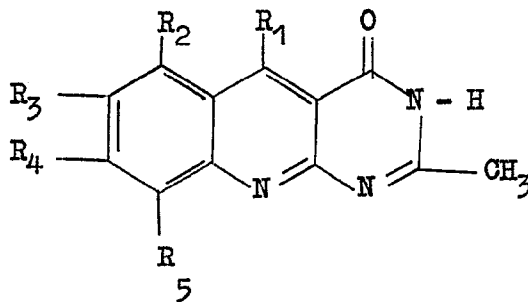
En una forma similar, se preparan los siguientes compuestos a partir de los reactivos apropiados.

17-4-74.

425238



dos:



5

	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>
	H	H	OCH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
10	H	H	F	H	H
	H	H	H	F	H
	H	H	Cl	H	H
	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H
	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>
15	H	Cl	H	H	H
	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>
	H	H	-O-CH <sub>2</sub> -O-		H
	H	OCH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -O-		H
	H	H	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H
20	H	H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-		H
	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
	H	Br	H	H	H
25	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H

17-4-74.

425238



	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H	H
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	-O-CH <sub>2</sub> -O-		H
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	Br	Cl
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H
	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H
	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H
10	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>
	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H
	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H
15	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H	H
	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	H	H
	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
20	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	H	H
	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>
	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	Cl	H	H
	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H
25	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	OCH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -O-		H

17-4-74.

425238



	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>
	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	SCH <sub>3</sub>	H	H
	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	SOCH <sub>3</sub>	H	H
	CH <sub>3</sub>	H	SCH <sub>3</sub>	H	H
5	CH <sub>3</sub>	H	SOCH <sub>3</sub>	H	H
	H	H	SCH <sub>3</sub>	H	H
	H	H	SOCH <sub>3</sub>	H	H
	H	H	SCH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	H
	H	H	SOCH <sub>3</sub>	SOCH <sub>3</sub>	H
10	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	SCH <sub>3</sub>	H	H
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	SOCH <sub>3</sub>	H	H
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OC <sub>7</sub> H <sub>7</sub>	H

EJEMPLO XXI

15 2-Etil-7,8-Dimetoxipirimidin/4,5-b/Quinolin-4(3H)-Ona

Se agrega ácido sulfúrico concentrado

(0,5 ml.) a una mezcla agitada de 6,7-dimetoxi-2-aminoquinolin-3-carboxamida (500 mg., 0,002 moles) en anhídrido propiónico (10 ml.) a una temperatura de 60°C.

20 La mezcla de reacción se agita durante una hora y después se enfría a temperatura ambiente y se agrega a agua (25 ml.). La mezcla acuosa se agita y se hace básica con hidróxido de sodio 6N. Se agita durante la noche y después se acidifica a un pH de 5,0 con ácido

25 clorhídrico al 10%. El precipitado de color amarillo

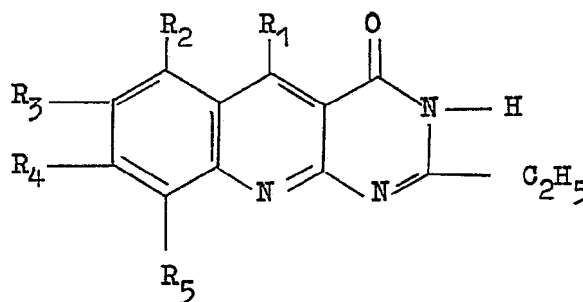
17-4-74.

425238



que se forma se filtra y se recristaliza en etanol. Rendimiento = 283 mg., con punto de fusión de 290-291°C. (con descomposición). Una segunda cosecha del producto se separa con el reposo. Las dos cosechas se combinan y se recristalizan en cloroformo:etanol (1:1). Rendimiento = 225 mg. (39%); con punto de fusión de 293°C.

En una forma similar, se preparan los siguientes compuestos a partir de los reactivos apropiados:



15

20

25

17-4-74.

<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>
H	H	H	H	H
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H
H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H
H	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
H	H	OCH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O-(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	H

425238



	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>
	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>7</sub> H <sub>7</sub>	H
	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H
5	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>
	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>
	H	H	SCH <sub>3</sub>	H	H
	H	H	SOCH <sub>3</sub>	H	H
	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
10	H	H	H	F	H
	H	H	F	H	H
	H	H	Cl	H	H
	H	Cl	H	H	H
	H	H	-O-CH <sub>2</sub> -O-		H
15	H	H	-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-		H
	H	OCH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -O-		H
	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
	H	H	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H
20	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H
	H	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H
	H	Br	H	H	H
	H	H	Cl	Br	Cl
	H	H	H	I	H
25	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H

17-4-74.

425238

52



	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H	H
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	-O-CH <sub>2</sub> -O-		H
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H
	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H
	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	H
10	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-O-CH <sub>2</sub> -O-	OCH <sub>3</sub>	H
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	H	H	H
15	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H		-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-	H
	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H
	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	SCH <sub>3</sub>	H	H
20	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	SOCH <sub>3</sub>	H	H
	CH <sub>3</sub>	H	-O-(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	-O-(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	H
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	SCH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	H
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	SOCH <sub>3</sub>	SOCH <sub>3</sub>	H

17-4-74.

425238



EJEMPLO XXII

2-Acetil-7,8-dimetoxipirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona

A una solución de dióxido de selenio (24,5 mg., 2,2 milimoles) en dioxano-agua (11 ml. de 5 10:1) se agrega 2-etil-7,8-dimetoxipirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona (125 mg., 4,4 milimoles). La mezcla se calienta a reflujo durante 48 horas después de lo cual se agrega más dióxido de selenio (24,5 mg.) y el reflujo se continúa durante un período adicional de 24 horas. 10 La mezcla se enfría, el selenio se filtra y el filtrado se concentra hasta sequedad. El residuo se recoge en etanol/cloroformo (1:99) y se cromatografía sobre una columna de sílice utilizando el mismo solvente como eluyente (250 ml.), seguido por etanol/cloroformo (2:98). 15 La concentración del segundo eluato (625 ml.) da un sólido de color amarillo (23 mg.); con punto de fusión de 300°C. (con descomposición).

De manera semejante, los derivados de 2-etilo restantes del Ejemplo XXI se oxidan a sus correspondientes derivados de 2-acetilo. 20

EJEMPLO XXIII

5-fenilpirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de 2-amino-4-fenilquinolin-3-carboxamida (263 mg., 1,0 milimol), oxalato de dietilo 25 17-4-74.

425238



(5 ml.), ácido acético (5 ml.), se calienta a reflujo durante la noche. Después se enfría, se diluye con éter (50 ml.) y el sólido de color café que se forma se filtra. El filtrado se evapora al vacío y el residuo oleoso se tritura con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso. El sólido resultante (110 mg.) se recupera mediante filtración y se recristaliza en acetato de etilo (8 ml.). Una pequeña cantidad de material insoluble se filtra de la solución caliente. Al enfriarse, se separa el producto del título en forma de cristales (25 mg.). Punto de fusión = 255°C. (con descomposición).

Análisis:

Calculado para  $C_{20}H_{15}N_3O_3$ :

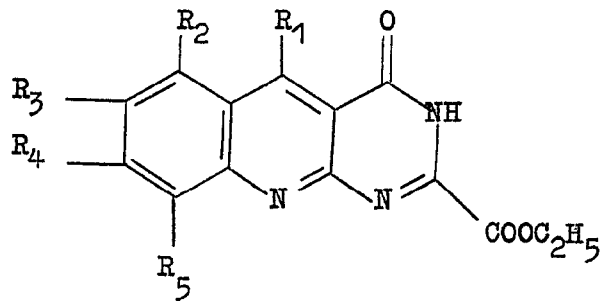
C, 69,55; H, 4,38; N, 12,17%

15 Encontrados: C, 69,94; H, 4,31; N, 12,17%

(☉ - promedio de 2 análisis).

En una forma similar, las 2-amino-4-sustituido-quinolina-3-carboxamidas de la Preparación D se convierten a 5-sustituido-pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilatos de etilo de la Fórmula:

425238



en donde las variables R tienen los valores que se dan en la Preparación D.

10 Los ésteres que se obtienen de esta manera se transforman a la amida correspondiente y a los derivados de ácido hidroxámico por medio de los procedimientos de los Ejemplos VII y XIV, respectivamente.

EJEMPLO XXIV

15 3-Metil-7,8-dimetoxipirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo

20 Se agrega hidruro de sodio (470 mg. de 50% en aceite, 0,011 mol) se agrega a una suspensión de 7,8-dimetoxipirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo (3,3 gramos, 0,01 mol) en N,N-dimetilformamida (75 ml.). La mezcla se agita y se calienta en un baño de vapor durante diez minutos y después a temperatura ambiente durante media hora. Se enfría en un baño de hielo y se agrega gota a gota yodometano (2,1 gramos, 0,015 moles) durante un período de 30 minutos. Después de que se completa la adición, la mezcla se agita

25 17-4-74.

425238



5 durante un período adicional de 15 minutos en un baño de hielo y después durante media hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en hielo-agua (200 ml.) y el sólido resultante se filtra, se seca con aire, y se recristaliza en etanol para dar 2,1 gramos de cristales de color amarillo (61,2%); con punto de fusión de 211,5°C. (con descomposición).

Análisis:

10 Calculado para  $C_{17}H_{17}N_3O_5$ :  
C, 59,47; H, 4,99; N, 12,24%  
Encontrado: C, 59,55; H, 5,02; N, 12,45%

15 En una forma similar, pero utilizando el compuesto apropiado de la Fórmula I (Y=H) y el yoduro de alquilo apropiado, los productos de los Ejemplos I y III-XXIII se convierten a sus correspondientes derivados de 3-metilo, 3-etilo, 3-n-propilo, 3-isopropilo y 3-n-butilo.

EJEMPLO XXV

20 3-Carbetoximetil-7,8-dimetoxipirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo

25 A una suspensión de 7,8-dimetoxipirimido-  
[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo (1,6 gramos, 5,0 milimoles) en N,N-dimetilformamida (30 ml.) se agrega hidruro de sodio (235 mg., 5,5 milimoles de 56% en aceite). La suspensión se calienta sobre un baño  
17-4-74.

425238



de vapor durante diez minutos y después se enfría a temperatura ambiente. Se agrega bromoacetato de etilo (968 mg., 5,8 milimoles) y la mezcla de reacción se calienta sobre un baño de vapor durante una hora. Después de reposar durante la noche a temperatura ambiente la mezcla se diluye con agua (75 ml.) y el sólido de color amarillo resultante se filtra (1,4 gramos). Se purifica mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando cloroformo como solvente y eluyente. El eluato (300 ml.) se evapora para dar 1,2 gramos de un sólido de color amarillo. Se recristaliza en etanol caliente (50 ml.) conteniendo suficiente cloroformo para obtener una solución. Rendimiento = 900 mg. de cristales de color amarillo apelmusados (43,4%); con punto de fusión de 198-199°C. (con descomposición).

Análisis:

Calculado para  $C_{20}H_{21}N_3O_7$ :

C, 57,83; H, 5,10; N, 10,12%

Encontrado: C, 59,67; H, 4,99; N, 9,90%.

20

EJEMPLO XXVI

3-(3-Carbetoxipropil)-7,8-dimetoxipirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo

Se repite el procedimiento del Ejemplo XXV pero utilizando 4-bromobutirato de etilo (1,1 gramos, 5,8 milimoles) en lugar de acetato de etilo. El

25

17-4-74.

425238



sólido que se obtiene al diluir la mezcla de reacción con agua se filtra, se seca y se recrystaliza en benceno:hexano (40 ml. de 1:1) para dar 615 mg. (29,1%) del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo apelmusados; con punto de fusión de 114 $\circ$ -146 $\circ$ C.

Análisis:

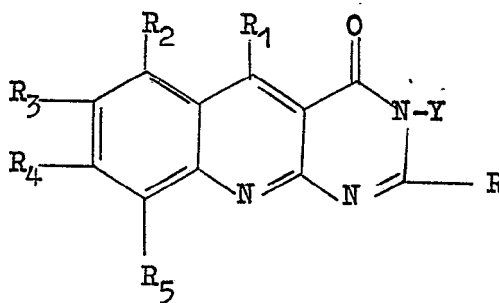
Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>:

C, 59,58; H, 5,68; N, 9,48%

Encontrado: C, 59,84; H, 5,98; N, 9,16%.

EJEMPLO XXVII

Los compuestos de pirimido- $\sqrt{4,5}$ -b $\sqrt{7}$ quinolin-4(3H)-ona de los Ejemplos I-XXIII se alquilan sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo XXVI pero utilizando el bromoalcanoato de alquilo apropiado en lugar del 4-bromobutirato de etilo. Los productos se recrystalizan en solventes adecuados tales como etanol o benceno:hexano (1:1).



25  
17-4-74.

425238



Y	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	H
CH <sub>2</sub> COO-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	H
CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COO-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
CH <sub>2</sub> COO-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH	H	OCH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH	H	H	OCH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COO-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COO-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H
CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>7</sub> H <sub>7</sub>	H
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOCH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	H
CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	F	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	F	H
CH <sub>2</sub> COO-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	Cl	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> O-		H

17-4-74.

! 10 !

425238



Y	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	COO-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	H	H	H
CH <sub>2</sub> COO-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOCH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -O-		H
CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	Br	H	Br
(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	H	H	Cl
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COO-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	COO-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H
CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H
CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H
CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	SCH <sub>3</sub>	H	H

17-4-74.

425238



X	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H
CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOCH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
CH <sub>2</sub> COO-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	Cl	H	H
CH <sub>2</sub> COO-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Cl	CH <sub>3</sub>	H
CH <sub>2</sub> COO-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	H	H
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Br	H	H
CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	F	H	H
CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H		-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-	H
CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H		-O-CH <sub>2</sub> -O-	H
CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
CH <sub>3</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	COO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH	H	H	H	H	H

17-4-74.

425238



X	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
CH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Cl	H	H	H
CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	F	H	H
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	-O-CH <sub>2</sub> -O-		H
CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H
CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	SCH <sub>3</sub>	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Cl	Br	Cl
CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	SOCH <sub>3</sub>	H	H
CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	Cl	H	H	H
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H

425233



EJEMPLO XXVII

3-Acetoxietil-7,8-dimetoxipirimidin/4,5-b/quinolin-4-  
(3H)-ona-2-carboxilato de etilo

5 Se repite el procedimiento del Ejemplo  
XXV pero utilizando acetato de bromoetilo (969 mg., 5,8  
milimoles) como el agente de alquilación en lugar de  
bromoacetato de etilo. El producto sólido que se separa  
en la dilución de la mezcla de reacción con agua se fil  
10 tra, se seca y se recristaliza en etanol (20 ml.) conte  
niendo suficiente acetonitrilo para obtener una solu  
ción.

Rendimiento = 550 mg. (26,5%); con punto de fusión de  
195 $\pm$ 196 $\pm$ C. (con descomposición).

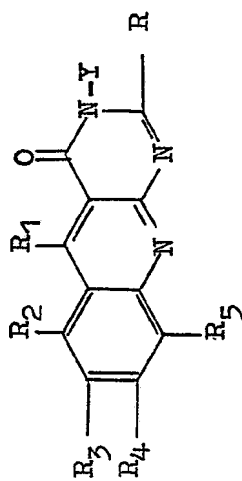
Análisis:

15 Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>:  
C, 57,83; H, 5,10; N, 10,12%  
Encontrado: C, 57,95; H, 5,14; N, 10,31%.

20 En una forma similar, se preparan los si  
guientes compuestos a partir de los compuestos de piri  
midin/4,5-b/quinolin-4(3H)-ona apropiados de los Ejem  
plos I-XXIII y el bromoalcanoato o el benzoato de bro  
moalquilo apropiado:

17-4-74.

425238



Y	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC(=O)CH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC(=O)C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC(=O)CH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-O-CH <sub>2</sub> -O-		H
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OC(=O)CH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>7</sub> H <sub>7</sub>	H
(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OC(=O)C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC(=O)C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC(=O)C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	F	H	H
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OC(=O)C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	Cl	H

17-4-74.

425238



Y	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	SOCH <sub>3</sub>	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	SOCH <sub>3</sub>	H	H
(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OCOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCCH <sub>3</sub>	COO-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCOCCH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H
(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OCOCCH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	F	H
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCOCCH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	COO-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCCH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Br	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H

17-4-74.

1 13 1

428258



<u>Y</u>	<u>R</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>
(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OCCH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCOCCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	SCH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	SOCH <sub>3</sub>	SOCH <sub>3</sub>	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OCOCCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	SCH <sub>3</sub>	H	H
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	H
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	Cl	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -O-		H

17-4-74.



17-4-74.

<u>Y</u>	<u>R</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOC}_2\text{H}_5$	$\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{C}_2\text{H}_5$	H	$\text{SCH}_3$	$\text{SCH}_3$	H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCCH}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	H	H	$i\text{-C}_3\text{H}_7$	H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOC}_2\text{H}_5$	$\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{CH}_3$	H	$0\text{-}n\text{-C}_4\text{H}_9$	$0\text{-}n\text{-C}_4\text{H}_9$	H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCCH}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{C}_6\text{H}_5$	H	$\text{SOCH}_3$	$\text{SOCH}_3$	H
$(\text{CH}_2)_3\text{OCOCCH}_3$	$\text{COCH}_3$	H	H	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	H
$(\text{CH}_2)_3\text{OCOCCH}_3$	$\text{COCH}_3$	H	H	$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$		H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCCH}_3$	$\text{COCH}_3$	H	H	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCCH}_3$	$\text{COCH}_3$	$\text{CH}_3$	H	H	Cl	H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCCH}_3$	$\text{COCH}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5$	Br	H	H	H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCCH}_3$	$\text{COCH}_3$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	H	H	$i\text{-C}_3\text{H}_7$	H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCCH}_3$	$\text{COCH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5$	H	$\text{SOCH}_3$	$\text{SOCH}_3$	H

425238

425238

- 2 MAR



EJEMPLO XXIX

Benzo[*g*]quinazolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo

A. Anhídrido benzo-isatoico

5 Se disuelve ácido antranílico (25,0 gra-  
mos, 0,133 moles), con calentamiento si es necesario,  
en una mezcla de agua (50 ml.), ácido clorhídrico concen-  
trado (50 ml.) y dioxano (100 ml.). Se hace pasar fosge-  
no en la solución con buena agitación a un régimen tal  
que las burbujas del gas escapan lentamente hacia una  
10 torre lavadora de amoníaco unida al matraz de reacción.  
La temperatura se mantiene por debajo de 50°C., regulan-  
do el régimen de la introducción del fosgeno. Después  
de pasar fosgeno hacia la mezcla durante cuatro horas,  
el fosgeno residual se sopla pasando aire a través de  
15 la mezcla. La mezcla se enfría y el producto se filtra,  
se lava con agua fría y se seca para dar 26,46 gramos  
(93,5%) del anhídrico. Punto de fusión de 390°C. (con  
descomposición).

B. 2-Aminonaftalen-3-carboxamida

20 Se burbujea intermitentemente amoníaco ha-  
cia una suspensión de anhídrico benzoisatoico (5,0 gra-  
mos, 2,25 milinoles) y etanol (80 ml.) durante un perío-  
do de dos días. El sólido de color verde brillante que  
se forma se filtra de la mezcla de reacción, se deseca  
25 y después se recristaliza en etanol. Rendimiento = 1,95

17-4-74.

425238



gramos (46%) de la amida del título. Con punto de fusión de 243<sup>o</sup>-235<sup>o</sup>C. (m/e - 186).

C. Benzo[*g*]quinazolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo

Oxalato de dietilo (2,35 gramos, 16,1 milimoles), metóxido de sodio (10 mg.) y 2-aminonaftalen-3-carboxamida (1,50 gramos, 8,05 milimoles), se mezclan entre sí y se calientan a reflujo durante dos días. La mezcla después se enfría en un baño de hielo y el precipitado de color café se recupera mediante filtración. Se recristaliza en etanol para dar 1,76 gramos. (79% de rendimiento) del éster deseado. Con punto de fusión de 240<sup>o</sup>-242<sup>o</sup>C.

Análisis:

Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:

15 C, 67,15; H, 4,51; N, 10,44%

Encontrado: C, 65,44; H, 4,50; N, 10,17%.

D. El éster se hidroliza a la sal de disodio de la siguiente manera:

Se agrega el éster (1,05 gramos, 3,92 milimoles) a hidróxido de sodio acuoso al 15% (20 ml.) y la mezcla se somete a reflujo durante dos días. Después se acidifica a temperatura ambiente con ácido clorhídrico al 10% a un pH de 2, y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se trata con metanol-agua (1:1, 50 ml.) y la suspensión se filtra para

25  
17-4-74.

425238



dar 0,70 gramos de cristales de color amarillo. Los cristales se agregan a una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (35 ml.) y agua (20 ml.). La mezcla se agita durante media hora y el sólido de color amarillo se filtra y se seca. Rendimiento = 0,641 gramos (54,7%). Con punto de fusión de 340°C. (con descomposición).

Análisis:

Calculado para  $C_{13}H_6N_2O_3 \cdot 2Na \cdot H_2O$ :  
10 C, 51,31; H, 3,28; N, 9,06; Na, 14,10%  
Encontrado: C, 51,34; H, 3,05; N, 9,24; Na, 11,14%.

E. La repetición de este procedimiento de hidrólisis pero utilizando bicarbonato de potasio o bicarbonato de amonio en lugar de bicarbonato de sodio proporciona la sal de dipotasio y la sal de diamonio.  
15

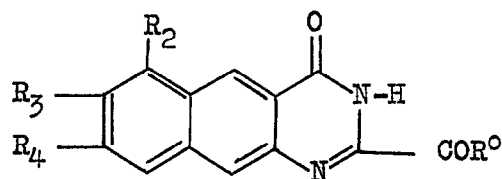
EJEMPLO XXX

Benzo[*g*]quinazolin-4(3H)-ona-2-carboxilatos de alquilo

Los siguientes benzo[*g*]quinazolin-4(3H)-ona-2-carboxilatos de alquilo se preparan a partir de los reactivos apropiados por medio del procedimiento del Ejemplo XXIX.  
20

17-4-74.

425238



	<u>R°</u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>
5	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
	O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	-O-CH <sub>2</sub> -O	
10	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	O-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	O-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
	O-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
15	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
	O-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	O-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
	O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
20	OCH <sub>3</sub>	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H
	OCH <sub>3</sub>	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H
	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>	H	H	Br
25	OCH <sub>3</sub>	H	Br	H

17-4-74.

425238



E? RCA

<u>R<sup>o</sup></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>
OCH <sub>3</sub>	Br	H	H
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	H
5 OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	Cl
O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	I	H
O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	I	H	H
O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	F	H
10 OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	F

10 Los ésteres de metilo y etilo en la tabulación anterior se convierten a los ésteres de n-butilo correspondientes mediante el procedimiento de transesterificación del Ejemplo VIII, y a los ácidos, las sales de disodio, diamonio y dipotasio de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis del Ejemplo XXIX-D.

15 Los ésteres de tiometilo se convierten a los derivados de sulfinilo correspondiente mediante oxidación con peróxido de hidrógeno de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo XVIII.

20 EJEMPLO XXXI

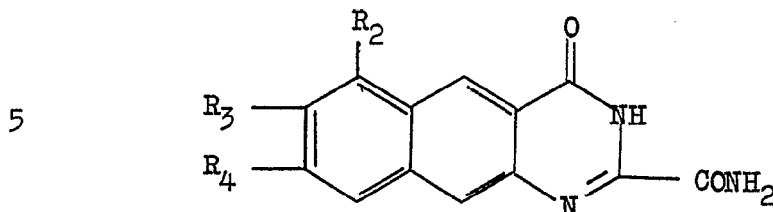
Benzo- $\int$ g $\int$ quinazolin-4(3H)-ona-2-carboxamidas

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo IX pero utilizando la 2-aminonaftalen-3-carboxamida apropiada en lugar de la 2-aminoquinolin-3-carboxamida, se preparan las amidas correspondientes a los productos de  
17-4-74.

425238



éster de los Ejemplos XXIX y XXX. Los compuestos tienen la Fórmula:

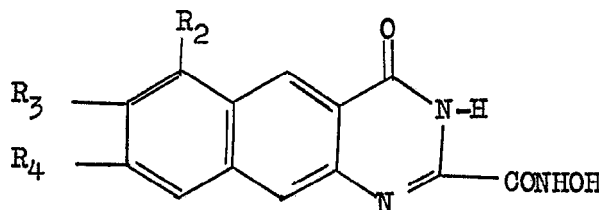


EJEMPLO XXXII

10 Ácidos benzo[*g*]quinazolin-4(3H)-ona-2-hidroxámico

Los productos de éster del Ejemplo XXX se convierten a los correspondientes por medio del procedimiento del Ejemplo XIV. Los compuestos tienen la Fórmula:

15



20

EJEMPLO XXXIII

Pirido[2,3-*d*]pirimidin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de oxalato de dietilo (530 mg., 3,65 milimoles) y 2-aminonicotinamida (500 mg., 3,65 milimoles) se calienta a reflujo durante la noche. La

25

17-4-74.

425238

- 2 ME



mezcla después se enfría en un baño de hielo y el sólido de color amarillo que se precipita se filtra y se re-cristaliza en benceno/hexano (1:1). Rendimiento = 196 mg. (30%). Punto de fusión de 190<sup>o</sup>-192<sup>o</sup>C.

5 Análisis:

Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>:

C, 54,79; H, 4,13; N, 19,17%

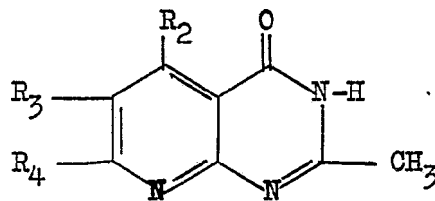
Encontrado: C, 54,88; H, 4,11; N, 19,33%.

10 La hidrólisis del éster de acuerdo con el procedimiento del EJEMPLO XXIX-D, proporciona el ácido y la sal de disodio.

EJEMPLO XXXIV

15 La repetición del procedimiento del Ejemplo XX pero utilizando la 2-aminonicotinamida apropiada en lugar de la 6,7-dimetoxi-2-aminoquinolin-3-carboxamida produce los siguientes compuestos:

20



17-4-74.

425238

-2



	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>
	H	H	H
	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
5	H	H	H
	H	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H
	Cl	H	H
	CH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>3</sub>
	H	SCH <sub>3</sub>	H
10	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	H
	H	SOCH <sub>3</sub> <sup>⊕</sup>	H
	CH <sub>3</sub>	SOCH <sub>3</sub> <sup>⊕</sup>	H

⊕Producido mediante oxidación de los ésteres de tiometi  
lo correspondientes de acuerdo con el procedimiento  
15 del Ejemplo XVIII.

EJEMPLO XXXV

2-Etilpirido/2,3-d7pirimidin-4(3H)-onas

Se agrega ácido sulfúrico concentrado  
(0,5 ml.) a una mezcla de 2-aminonicotinamida (0,24 gra  
20 mos, 0,002 moles) en anhídrido propiónico (10 ml.) a  
una temperatura de 60°C., y la mezcla resultante se agi  
ta durante una hora. Después se enfría a temperatura  
ambiente y se vierte en agua (25 ml.). La mezcla acuosa  
se agita, se hace básica con hidróxido de sodio 6N y se  
25 agita durante la noche. En la acidificación a un pH de  
17-4-74.

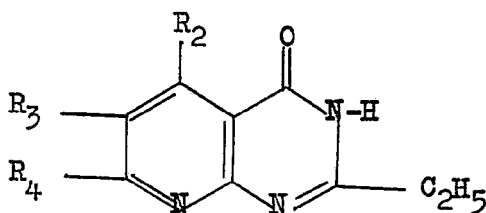
425238



5,0 con ácido clorhídrico al 10% se precipita el producto deseado. Se filtra y se seca.

Los compuestos siguientes se preparan en una forma similar a partir de los reactivos apropiados:

5



10

<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>
H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
H	OCH <sub>3</sub>	H
H	Cl	H
15 H	SCH <sub>3</sub>	H
H	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H
CH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	H
CH <sub>3</sub>	Cl	H
20 CH <sub>3</sub>	SOCH <sub>3</sub> <sup>⊕</sup>	H
H	SOCH <sub>3</sub> <sup>⊕</sup>	H

20

24

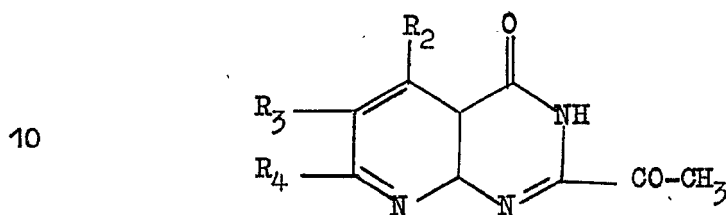
⊕Preparado mediante oxidación del correspondiente compuesto tiometilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo XXVIII.

17-4-74.

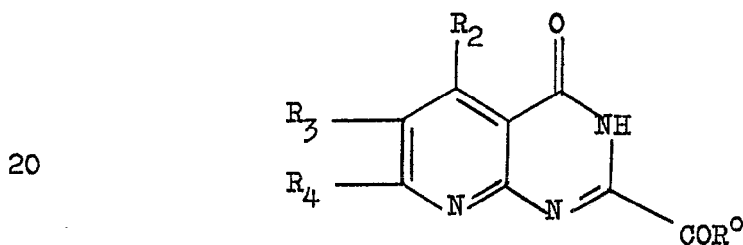
425238

EJEMPLO XXXVI2-Acetilpirimido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-onas

Los productos del Ejemplo XXXV se oxidan mediante dióxido de selenio sustancialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo XXII para proporcionar los compuestos de la fórmula:

EJEMPLO XXXVII

La repetición del procedimiento del Ejemplo XXXII pero utilizando los reactivos apropiados produce los siguientes compuestos:



425233



	<u>R<sup>o</sup></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>
	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
	O-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
5	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>3</sub>
	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H
	O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	H
10	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
	OCH <sub>3</sub>	H	H	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
	O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
15	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H
	OCH <sub>3</sub>	H	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H
	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	H
	O-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	Br	H
20	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H
	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	CH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>
	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	SCH <sub>3</sub>	H
	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
25				

La hidrólisis del éster mediante el méto-

17-4-74.

425238



do del Ejemplo XXIX-D produce el ácido, y los derivados de sal de disodio. La oxidación de los éteres de tiometi lo mediante el procedimiento del Ejemplo XVIII proporcio na los compuestos de sulfinilo correspondientes.

5

EJEMPLO XXXVIIIPirido/2,3-d/Pirimidin-4(3H)-ona-2-Carboxamidas

Se repite el procedimiento del Ejemplo IX pero utilizando la 2-aminonicotinamida apropiada como el reactivo en lugar de la 2-aminonaftalen-3-carboxamida para producir las amidas correspondientes a los ésteres de los Ejemplos XXXIII y XXXVII.

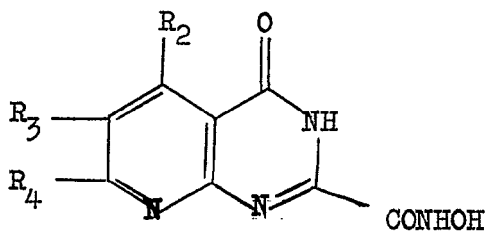
10

EJEMPLO XXXIXAcidos 2-hidroxámicos de pirido/2,3-d/pirimidin-4(3H)-ona

Los ésteres de los Ejemplos XXXIII y XXXVII se convierten por medio del procedimiento del Ejemplo XIV a los ácidos hidroxámicos de la Fórmula:

15

20

EJEMPLO XL

Los productos éster de los Ejemplos I, III-VI, VIII, X, XII, XIII, XV, XXIII, XXIX, XXX, XXXIII

25

17-4-74.

425238



y XXXVII se convierten a los correspondientes ácidos por medio del procedimiento del Ejemplo II-D, y a las sales de disodio, dipotasio y diamonio por medio del procedimiento de los Ejemplos XXIX-D y XXIX-E.

5 Los ácidos se convierten al calcio, magnesio, aluminio, trietilamina, tri-n-butylamina, piperidina, trietanolamina, dietilaminoetilamina, N,N'-dibenciletildiamina y pirrolidina por medio de la reacción con una cantidad equivalente de la base apropiada  
10  $[Ca(OH)_2, Mg(OH)_2, Al(OH)_3]$  o amina en agua o etanol seguido por filtración de la sal si es insoluble o mediante evaporación del solvente si la sal es soluble en el mismo.

#### EJEMPLO XLI

##### 15 Preparación Inyectable

Mil gramos de pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo se mezclan íntimamente y se muelen con 2500 gramos de ascorbato de sodio. La mezcla seca, molida, se coloca en ampolletas y se esterilizan  
20 con óxido de etileno después de lo cual las ampolletas se tapan en forma estéril. Para administración intravenosa, se agrega suficiente agua a los materiales en las ampolletas para formar una solución que contiene 5,0 mg. de ingrediente activo por mililitro de solución inyectable.  
25

17-4-74.

425238

EJEMPLO XLIIITabletas

Se prepara una base de tableta mezclando los siguientes ingredientes en la proporción en peso que se indica:

5

Sucrosa, F.E.U.	80,3
Almidón de Tapioca	13,2
Estearato de Magnesio	6,5

En esta base de tableta se mezcla suficiente 7,8-dimetoxipirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo para proporcionar tabletas que contienen 20, 100 y 250 mg. de ingrediente activo por tableta. Las composiciones se comprimen cada una en tabletas, pesando cada una 360 mg., por medio de métodos convencionales.

15

EJEMPLO XLIIICápsulas

Se prepara una mezcla que contiene los siguientes ingredientes:

20	Carbonato de Calcio, F.E.U.	17,6
	Fosfato de Dicalcio	18,8
	Trisilicato de Magnesio, F.E.U.	5,2
	Lactosa, F.E.U.	5,2
	Almidón de Papa	5,2
25	Estearato de Magnesio A	0,8

17-4-74.

425238



Estearato de Magnesio B

0,35

5 A esta mezcla se le agrega suficiente 7,8-dimetoxipirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo para proporcionar cápsulas que contienen 10, 25, y 50 mg. de ingrediente activo por cápsula. Las composiciones se introducen en cápsulas de gelatina dura convencionales en la cantidad de 350 mg. por cápsula.

10 En una forma similar, se preparan cápsulas conteniendo 2,0 mg. y 6,0 mg. de droga, 7,8-dimetoxipirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo, y teniendo 300 mg. de las siguientes mezclas por cápsula

	<u>Ingredientes</u>	<u>Peso mg./cápsula</u>
15	Droga	2,00
	N-metilglucamina	18,00
	Lactosa, Anhidra	241,20
	Almidón de Maíz, Anhidro	30,00
	*Talco	8,80
20		<hr/> 300,00

22 \*El talco se agrega antes de la encapsulación.

425238



<u>Ingredientes</u>	<u>Peso mg./cápsula</u>
Droga	6,00
N-metilglucamina	18,00
Lactosa, Anhidra	237,20
5 Almidón de Maíz, Anhidro	30,00
°Talco	<u>8,80</u>
	300,00

°El talco se agrega antes de la encapsulación.

10

EJEMPLO XLIV

Suspensión

Se prepara una suspensión de ácido 2-carboxílico de pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona con la siguiente composición:

15

Ingrediente Efectivo	25,00 g.
Sorbitol Acuoso al 70%	741,29 g.
Glicerina, F.E.U.	185,35 g.
Goma de Acacia (solución al	
20 10%)	100,00 ml.
Polivinilpirrolidona	0,50 g.
Agua Destilada	suficiente para hacer un litro

A esta suspensión, se agregan varios edulcorantes y aromatizantes para mejorar la apetibili

25

17-4-74.

425238



dad de la suspensión. La suspensión contiene aproximada-  
mente 25 mg. de agente efectivo por mililitro.

EJEMPLO XLV

5 En una forma similar, se formulan los pro-  
ductos restantes de esta invención en tabletas, cápsu-  
las, soluciones y suspensiones.

EJEMPLO XLVI

Solución

10 Se prepara una solución de 2-metilpirimi-  
do/4,5-b7quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo con  
la siguiente composición:

Ingrediente Efectivo	6,04 gramos
Hexahidrato de Cloruro de Magnesio	12,36 gramos
Monoetanolamina	8,85 ml.
15 Propilenglicol	376,00 gramos
Agua, Destilada	94,00 ml.

20 La solución resultante tiene una concen-  
tración de ingrediente efectivo de 10 mg./ml. y es ade-  
cuada para administración parenteral y, especialmente,  
para administración intramuscular.

EJEMPLO XLVII

Suspensión en Aerosol

25 Una mezcla de 7,8-dimetoxipirimidin/4,5-b7-  
quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etilo (agente an-  
tialérgico) y los demás ingredientes que se dan en el  
17-4-74.

425238



incico (a) en los ejemplos siguientes se micronizan a un tamaño de partícula de 1 a 5 micras en un molino de bolas. La suspensión resultante entonces se coloca en un recipiente equipado con una válvula y un propulsor (b) se introduce mediante llenado a presión a través de la boquilla de válvula a una presión manométrica de aproximadamente 15,855-18,120 kg.

	<u>Suspensión A</u>	<u>Por ciento</u>
	(a) Agente Antialérgico	0,25
10	Miristato de isopropilo	0,10
	Etanol	26,40
	(b) Mezcla al 60-40% de	73,25
15	1,2-diclorotetrafluoro- etano-1-cloropentafluoro- etano.	

	<u>Suspensión B</u>	<u>Por ciento</u>
	(a) Agente antialérgico	0,25
	Etanol	26,50
20	(b) Una mezcla al 60-40% de	73,25
	1,2-diclorotetrafluoro- etano-1-cloropentafluoro- etano.	

EJEMPLO XLVIII

Administración en Aerosol

25 Una solución acuosa de ácido 2-carboxíli-

17-4-74.

425238



co de etil-7,8-dimetoxipirimido/4,5-b/quinolin-4(3H)-  
-ona (Droga A, conteniendo 3 mg. de droga por ml. de so-  
lución) se coloca en un nebulizador normal tal como el  
que se consigue de la Vaponephrine Co., Edison, N. J.

5 La solución se rocía bajo una presión de aire de 6 li-  
bras por pulgada cuadrada en un recipiente de plástico  
cerrado de 8" x 8" x 12" durante 6 minutos. El recipien-  
te tiene cuatro aberturas para acomodar las cabezas de  
cuatro ratas. Las cuatro ratas son expuestas a la droga  
10 simultáneamente, estando solamente sus cabezas en con-  
tacto con el aerosol. El cromoglicato de disodio (Droga  
B, 50 mg./ml.) se utiliza como una base para compara-  
ción. Los resultados que se obtienen en la reacción  
PCA anterior se tabulan a continuación:

15

<u>Droga</u>	<u>Concen- tración</u>	<u>Intervalo de Tiempo entre la Droga y la Provocación</u>	<u>% de Animales Protegidos</u>
A	3 mg./ml.	0 min.	82
A	3 mg./ml.	5 min.	56
B	50 mg./ml.	0 min.	0
20 B	50 mg./ml.	5 min.	0

PREPARACION A

2-Amino-5-alquilnicotinamido

Se producen las siguientes 2-amino-5-al-  
quilynictinamidas a partir de los correspondientes

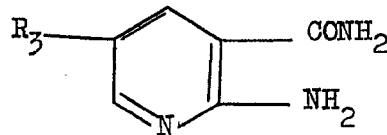
25  
17-4-74.

425238



2-amino-5-alkilnicotinonitrilos a través del tratamiento con peróxido de hidrógeno alcalino de acuerdo con el procedimiento de Taylor y colaboradores, J. Org. Chem. 19, 1633-9 (1954).

5



10

R<sub>3</sub>

C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>

i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>

n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>

15

t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>

s-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>

#### PREPARACION B

##### Acidos 2-Amino-5-halonicotínicos y Amidas

##### A. Acido 2-amino-5-cloronicotínico y Clorhidrato

20

Una suspensión de 40,0 gramos de ácido 2-aminonicotínico en 2 litros de ácido acético, se agita mientras se burbujea cloruro gaseoso a través de la mezcla de reacción a un régimen moderado durante 1,25 horas. La solución resultante se deja agitar a temperaturas ambiente durante 20 horas, y después se trata con

25

17-4-74.

425238



5 un volumen igual de éter dietílico. El precipitado resul-  
tante de clorhidrato de ácido 2-amino-5-cloronicotínico  
se filtra, se lava con éter y se seca al vacío a una tem-  
peratura de 80°C., durante varias horas, 51,0 gramos,  
con punto de fusión de 251°C. (con descomposición).

10 El ácido libre se obtiene tratando una  
solución acuosa fría de la sal clorhidrato con suficien-  
te hidróxido de amonio para proporcionar un pH de 5.  
El producto resultante se filtra, se lava con una peque-  
ña cantidad de acetona y se seca al vacío.

B. Acido 2-amino-5-bromonicotínico y Bromhidrato

15 Se trata ácido 2-aminonicotínico (3,6 gra-  
mos) en 450 ml. de ácido acético, gota a gota, durante  
un período de 10-15 minutos con 4 ml. de bromo en 50  
ml. de ácido acético. La mezcla de reacción se deja agi-  
tar a temperatura ambiente durante 1,5-2 horas, y des-  
pués se diluye con 2 litros de éter dietílico. El pre-  
cipitado que se forma el bromhidrato de ácido 2-amino-5-  
-bromonicotínico, se filtra y se seca, 5,6 gramos, con  
20 punto de fusión de 280°C. (con descomposición).

25 El ácido libre se libera añadiendo sufi-  
ciente hidróxido de amonio a una solución acuosa de la  
sal bromhidrato para proporcionar una solución de pH 5.  
El ácido libre resultante se filtra de la mezcla enfria-  
da y se seca al vacío.

17-4-74.

425238



C. Clorhidrato de ácido 2-amino-5-cloro-6-metilnicotínico

En una manera similar al de la Preparación B-A, el ácido 2-amino-6-metilnicotínico se clora en ácido acético para proporcionar el producto deseado.

D. Clorhidrato de Acido 2-amino-4-metil-5-cloronicotínico

La 3-ciano-4-metilpiridina, Webb y colaboradores, J. Am. Chem. Soc., 66, 1456 (1944) se convierte a través de las secuencias de Taylor y colaboradores, J. Org. Chem., 19, 1633 (1954) al ácido 2-amino-4-metilnicotínico, el cual bajo las condiciones de la Preparación B-A se clora en la posición 5 para proporcionar el intermediario deseado, el clorhidrato de ácido 2-amino-4-metil-5-cloronicotínico.

E. Bromhidrato de Acido 2-amino-4-metil-5-bromonicotínico

En una forma análoga a la descrita en la Preparación B-B, el ácido 2-amino-4-metilnicotínico se broma en un solvente de ácido acético para proporcionar el compuesto deseado en un buen rendimiento.

F. Clorhidrato de Acido 2-amino-2,6-dimetil-5-cloronicotínico

Se burbujea cloruro gaseoso a través de una solución de 1,89 gramos de clorhidrato de ácido

425238



2-amino-4,6-dimetilnicotínico en 150 ml. de ácido acético a una temperatura de 36°C., durante 20-25 minutos. El sólido resultante se filtra, se lava con éter dietílico y se seca, 1,29 gramos, con punto de fusión de 232°-234°C. (con descomposición).

5

G. 2-Amino-5-cloro-6- y 4-metilnicotinamida

Cincuenta gramos de clorhidrato de ácido 2-amino-5-cloro-6-metilnicotínico se agregan en pequeñas porciones a 185 ml. de cloruro de acetilo frío (3°C.) conteniendo 80 gramos de pentacloruro de fósforo y la mezcla de reacción resultante se deja agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado que se forma se filtra, se lava con 150 ml. de cloruro de metileno y se disuelve parcialmente en 1,2 litros de acetonitrilo. Mientras que la solución de cloruro de ácido 2-amino-5-cloronicotínico se agita a temperaturas ambiente, se burbujea amoníaco gaseoso a través de la suspensión durante 40 minutos a un régimen moderado. Los sólidos se filtran y el residuo, que queda después de que el filtrado se concentra hasta sequedad, se disuelve parcialmente en acetona. La suspensión de acetona se filtra y el filtrado se concentra al vacío para dar 13,9 gramos de la nicotinamida deseada, con punto de fusión de 227°-229°C.

10

15

20

25

En una forma similar los derivados de

17-4-74.

425238



ácido nicotínicos restantes que se describen anteriormente se convierten a las amidas correspondientes.

PREPARACION C

2-Amino-5-alkilnicotinonitrilos

5 2-Amino-4-metil-5-etilnicotinonitrilo

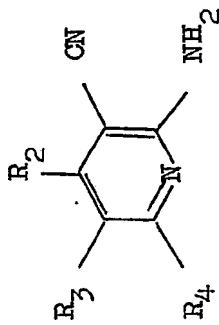
A 67,0 gramos (0,5 moles) de 1-metilbutiliden-malonitrilo (Cope, y colaboradores, J. Am. Chem. Soc., 63, 733 (1941) se agregan 260 ml. de anhídrido acético y 50 ml. de ortoformato de trietilo y la solución resultante se calienta a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, y el residuo se disuelve en 300 ml. de acetonitrilo. Se burbujea amoníaco gaseoso a través de la mezcla de reacción a un régimen moderado durante 2 horas y la mezcla después se calienta a reflujo durante 4 horas. El solvente se remueve de la mezcla filtrada bajo presión reducida y el material residual se tritura con éter dietílico. La filtración y el secado dan el producto crudo deseado.

20 El procedimiento de reacción anterior se repite, empleando el malonitrilo indicado y el ortoéster indicado como los materiales de partida, para proporcionar los correspondientes 2-aminonicotinonitrilos sustituidos:

24

17-4-74.

17-4-74.



Materiales de Partida		Producto		
<u>Malononitrilo</u>		<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>
ortoéster				
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=C(CN) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> C(OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH=C(CN) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> C(OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H-
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C(CH <sub>3</sub> )=C(CN) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> C(OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	CH <sub>3</sub> -
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=C(CN) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> C(OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	CH <sub>3</sub> -
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH=C(CN) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> C(OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	H-
CH <sub>3</sub> CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=C(CN) <sub>2</sub>	HC(OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	H-	s-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=C(CN) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> C(OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -

425238



425238

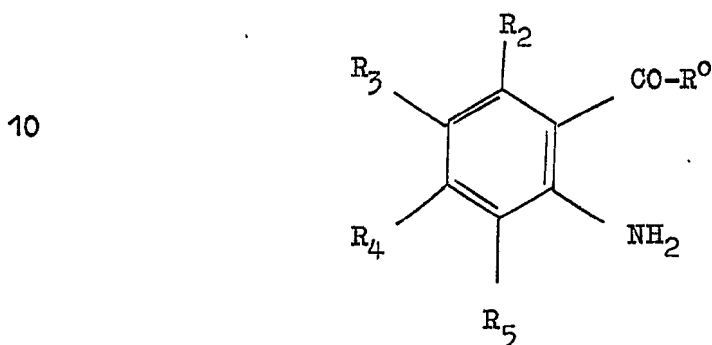


Los nitrilos se convierten a las amidas correspondientes mediante el procedimiento de Taylor y colaboradores, J. Org. Chem. 19, 1633-9 (1954).

PREPARACION D

5 2-Amino-4-Sustituido-Quinolina-3-Carboxamidas

La 2-aminobenzofenona sustituida apropiada o la alquil-(2-aminofenil)cetona de la Fórmula



15 en donde las variables R tienen los valores que se dan a continuación, y el malononitrilo se mezclan juntos en piridina en una relación molar 1:2 y se calientan bajo reflujo durante 24 horas. Se utiliza piridina suficiente para lograr la solución de los reactivos. Después se enfría y se concentra al vacío la mezcla. Se recoge el precipitado, se lava con etanol y se recristaliza en etanol.

20

El nitrilo de esta manera obtenido se hidroliza mediante calentamiento en exceso de ácido sulfúrico al 95% durante tres horas en un baño de vapor. Después

25

17-4-74.

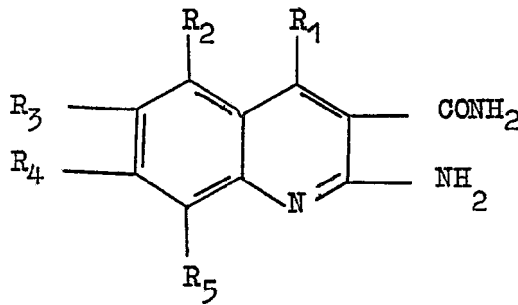
425238



5 después se vierte la mezcla en un gran volumen de agua helada y se deja reposar durante la noche. La mezcla acusa se filtra si es necesario y el filtrado se hace alcalino (pH 11-11,5) con hidróxido de sodio 5N. El producto de amida se precipita y se recupera mediante filtración. Se lava con agua y se seca.

Los siguientes compuestos se preparan de esta manera:

10



15

	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>	<u>R<sub>1</sub></u>
	H	H	H	Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
	H	Cl	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
	H	Br	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
20	H	F	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
	H	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
	H	Cl	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
25	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
17-4-74.	H	CH <sub>3</sub>	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

425238



	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>	<u>R<sub>1</sub></u>
	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
	H	Br	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	H	H	Cl	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
5	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>
	H	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	H	H	H	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
10	H	H	H	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
	H	H	Br	H	CH <sub>3</sub>
	H	Cl	H	H	CH <sub>3</sub>
	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
15	H	Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>
	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
	H	H	I	H	CH <sub>3</sub>
20	H	Cl	H	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
	H	Cl	H	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>

PREPARACION E

Alfa-Ciano-Beta-(2-Nitro-Metiltiofenil)Acrilamidas

25  
17-4-74.

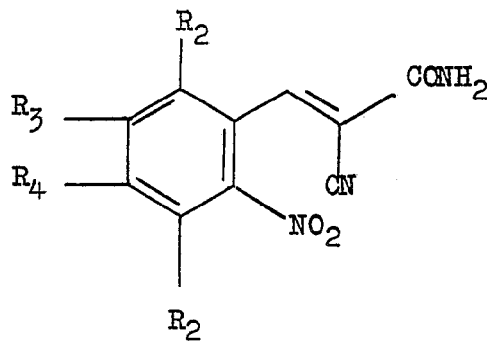
Los siguientes compuestos se preparan

425238



mediante la reacción de la alfa-ciano-beta-(2-nitro-cloro-  
 rofenil)acrilamida apropiada con metilmercaptido de so-  
 dio de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo XVII-A.

5



10

<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>
CH <sub>3</sub> S	H	H	H
H	CH <sub>3</sub> S	CH <sub>3</sub> S	H
CH <sub>3</sub> S	H	H	CH <sub>3</sub> S
H	H	CH <sub>3</sub> S	H

15

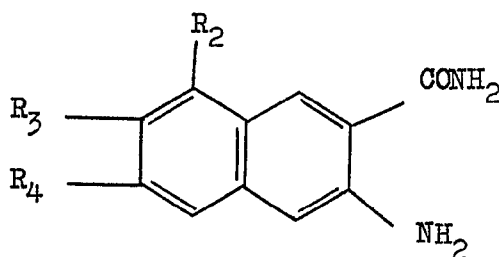
PREPARACION F

20

La reacción de la 2-aminonaftalen-3-carbo-  
 xamida sustituida con cloro apropiada o de la 2-aminoni-  
 cotinamida sustituida con cloro apropiada con metilmercap-  
 tido de sodio de acuerdo con el procedimiento del Ejem-  
 plo XVII-A proporciona los siguientes compuestos:

17-4-74.

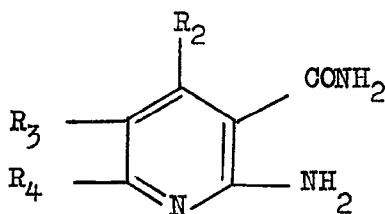
425238



5

<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>
SCH <sub>3</sub>	H	H
H	SCH <sub>3</sub>	H
H	H	SCH <sub>3</sub>

10



15

<u>R<sub>2</sub></u>	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>
H	SCH <sub>3</sub>	H
CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	H
CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

20

La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 13 de Abril de 1973, bajo el N<sup>o</sup> 351.025, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

17-4-74.

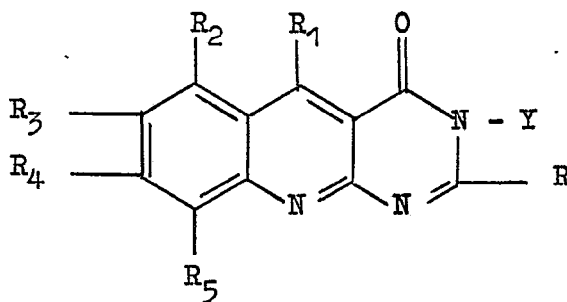
425238



REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

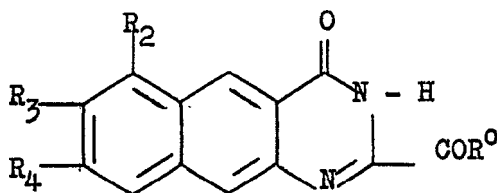
- 5                    1ª.- Un procedimiento para la preparación de una pirimidin-4(3H)-ona y fabricación de una preparación antialérgica para la misma, en donde se prepara mediante un método conocido per se para los compuestos análogos una pirimidin-4-(3H)-ona, la cual después se constituye en una forma o composición farmacéuticamente satisfactoria, caracterizado en que la pirimidin-4-(3H)-ona es de las Fórmulas:
- 10



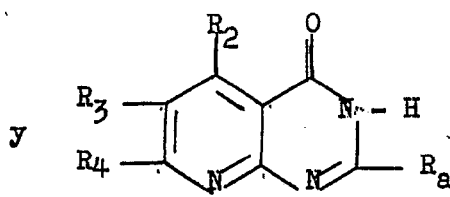
17-4-74.

*Reg*

425238



II



III

y las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de  
 15 la misma, en donde R se selecciona del grupo que consis-  
 te de metilo, etilo, acetilo y COR<sup>o</sup> en donde R<sup>o</sup> se selec-  
 ciona del grupo que consiste de hidroxilo, alcoxi, hidroxilo-  
 alcoxi e hidroxiamino; R<sub>a</sub> es acetilo o COR<sup>o</sup>; Y se seleccio-  
 na de los grupos que consisten de (a) hidrógeno y (b) al-  
 20 quilo, carbaicoxialquilo, carboxialquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-alcanoilo; con la condición de que cuando R<sup>o</sup>  
 sea amino o hidroxiamino, Y es hidrógeno; m es un ente-  
 ro de desde 2 hasta 4; R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que  
 25 consiste de hidrógeno, alquilo y fenilo; cada una de

29-9-75

- 147 -

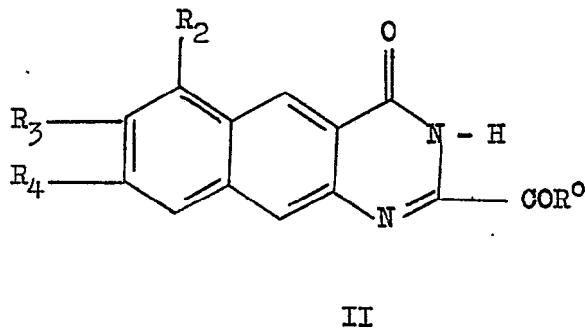
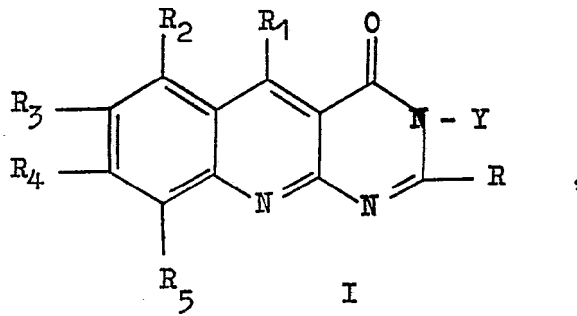
425238



$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halo, benciloxi, metiltio y metilsulfinilo;  $R_2$  y  $R_3$ ,  $R_3$  y  $R_4$  cuando se toman juntas se seleccionan del grupo que consiste de metilendioxi y etilendioxi.

5

2<sup>a</sup>.— Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado en que el compuesto preparado es uno de las fórmulas:



17-4-74.

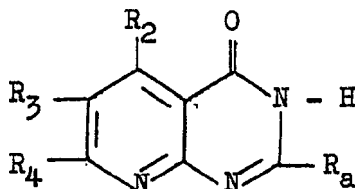
425233

1300



5

y



III

y las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables del  
 mismo, en donde R se selecciona del grupo que consiste  
 de metilo, etilo, acetilo y COR<sup>o</sup> en donde R<sup>o</sup> se selec-  
 ciona del grupo que consiste de hidroxilo, alcoxi, hidro-  
 xialcoxi, amino e hidroxiamino; R<sub>a</sub> es acetilo o COR<sup>o</sup>;  
 Y se selecciona de los grupos que consisten de (a) hidró-  
 geno y (b) alquilo, carbalcoxialquilo, carboxialquilo,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-alcanoilo; con la condición  
 de que cuando R sea metilo o etilo, Y se seleccione del  
 grupo (b); y cuando R sea COR<sup>o</sup> en donde R<sup>o</sup> es amino o hi-  
 droxiamino, Y sea hidrógeno; m es un entero de desde 2 has-  
 ta 4; R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno,  
 alquilo y fenilo; cada una de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccio-  
 na del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alcoxi,  
 halo, benciloxi, metiltio y metilsulfinilo; R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>  
 y R<sub>4</sub> cuando se toman juntas se seleccionan del grupo  
 que consiste de metilendioxi y etilendioxi.

25

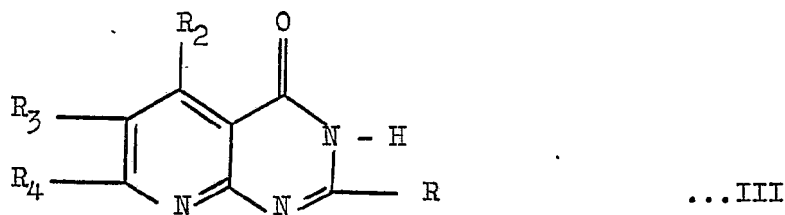
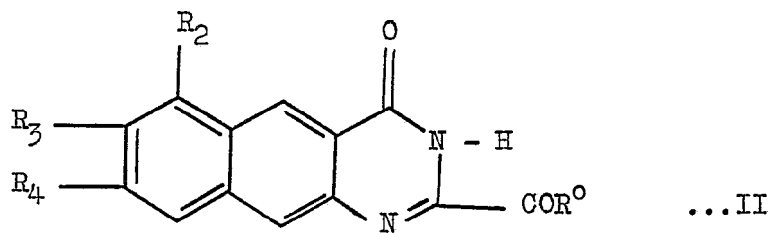
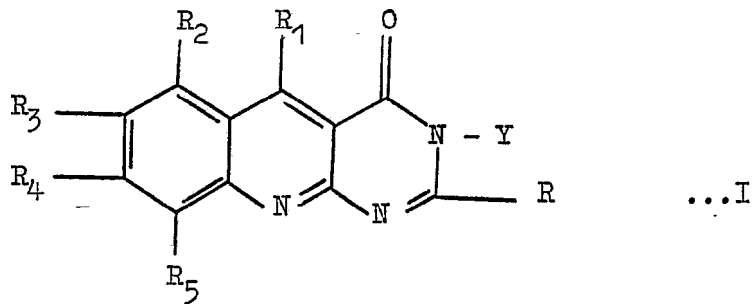
29-9-75

- 149 -

425238



3a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, en el que se preparan pirimidin-4-(3H)-  
-onas de las fórmulas:



y las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de las mismas, en donde R se selecciona del grupo que con

5  
27-2-75.

*Rg*

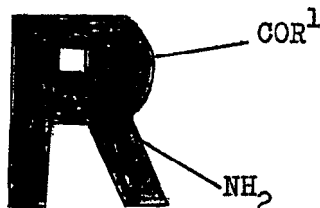
425238

130



siste de metilo, etilo, acetilo y  $\text{COR}^0$  en donde  $\text{R}^0$  se  
selecciona del grupo que consiste de hidroxilo, alcoxi,  
hidroxialcoxi, amino e hidroxiamino;  $\text{R}_a$  es acetilo o  
 $\text{COR}^0$ ; Y se selecciona de los grupos que consisten de (a)  
5 hidrógeno y (b) alquilo, carbalcoxialquilo, carboxialqui-  
lo,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$  y  $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{alcanoilo}$ ; con la con-  
dición de que cuando R sea metilo o etilo, Y se seleccio-  
ne del grupo (b); y cuando R sea  $\text{COR}^0$  en donde  $\text{R}^0$  es ami-  
no o hidroxiamino, Y sea hidrógeno; m es un entero de des-  
10 de 2 hasta 4;  $\text{R}_1$  se selecciona del grupo que consiste de  
hidrógeno alquilo y fenilo; cada una de  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$   
se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alqui-  
lo, alcoxi, halo, benciloxi, metiltio y metilsulfinilo;  
 $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  cuando se toman juntas se seleccionan  
15 del grupo que consiste de metilendioxi y etilendioxi,  
caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la  
Fórmula:

20



25

29-9-75

- 151 -

425238

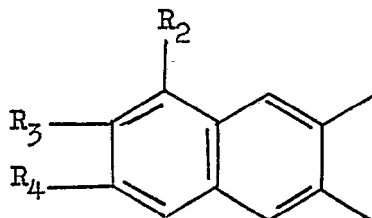
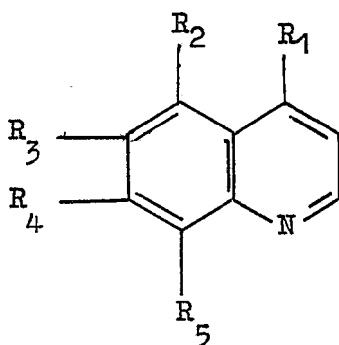


en donde

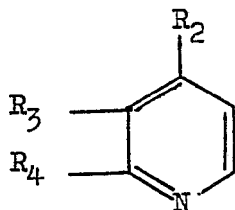
**R**

se selecciona del

grupo que consiste de



y



17-4-74.

*Re*

425238



en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son como se definen anteriormente, con un reactivo A-Z (a) en donde cuando  $R'$  es  $NH_2$  y R es  $COR^O$  entonces A-Z es (a) un oxalato de dialquilo; (b) un haluro monoácido (cloruro, bromuro) de un hemiéster de ácido alquinoxálico; (c) un cianofor-  
5 mato de alquilo; (d) un éster dialquílico de ácido monoiniminoxálico (un formimidato de carbalcoxi); (e) un éster alquílico de ácido oxamídico; (f) l-cianoformamida; (g) cianógeno; y (h) l-carbalcoxiformamidina; ó  
10 (b) en donde cuando  $R'$  es una porción éster entonces A-Z es una l-carbalcoxiformamidina; y cuando R en la Fórmula I es alquilo y por lo menos una de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  es diferente de hidrógeno, entonces A-Z es un anhídrido de ácido alcanóico u ortoacetato de trietilo  
15 u ortopropionato de trietilo; y cuando R es acetilo mediante oxidación del compuesto, R es igual a etilo; y cuando A-Z contiene un grupo ciano hidrolizar el derivado ciano así producido; y cuando  $R^O$  es alcoxi, hacer reaccionar el éster con hidroxilamina para convertir  $R^O$   
20 a hidroxiamino; y cuando Y es diferente de hidrógeno mediante la reacción del compuesto en donde Y es H con un reactivo apropiado.

4<sup>a</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 3<sup>a</sup>, caracterizado  
25 en que cada una de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  es hidrógeno;

425238

- 2 PA



y R<sup>o</sup> es alcoxi.

5 5a.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1a a 3a, caracterizado en que cada una de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> e Y es hidrógeno; y cada una de R<sup>o</sup>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es alcoxi.

6a.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1a a 3a, caracterizado en que cada una de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> e Y es hidrógeno; R<sup>o</sup> es alcoxi; y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tomadas juntas son alquilendioxi.

10 7a.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1a a 3a, caracterizado en que cada una de R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Y y R<sub>5</sub> es hidrógeno; R<sup>o</sup> es amino; y R<sub>2</sub> es cloro.

15 8a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4a, caracterizado en que R<sup>o</sup> es etoxi.

9a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5a, caracterizado en que R<sup>o</sup> es etoxi; y cada una de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es metoxi.

20 10a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5a, caracterizado en que R<sup>o</sup> es etoxi; y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> cuando se toman juntas son metilendioxi.

11a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10a, caracterizado en que cada una de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es hidrógeno, y R<sup>o</sup> es hidroxí.

25 12a.- Un procedimiento de acuerdo con la

17-4-74.

425238



reivindicación 10a, caracterizado en que  $R_2$  es hidrógeno; cada una de  $R_3$  y  $R_4$  es alcoxi; y  $R^0$  es hidroxí.

5 13a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10a, caracterizado en que cada una de  $R_2$  y  $R_3$  es hidrógeno;  $R_4$  es flúor; y  $R^0$  es alcoxi.

14a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12a, caracterizado en que cada una de  $R_3$  y  $R_4$  es metoxi.

10 15a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13a, caracterizado en que  $R^0$  es etoxi.

16a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15a, caracterizado en que cada una de  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  es hidrógeno; y  $R^0$  es alcoxi.

15 17a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16a, caracterizado en que  $R_2$  es hidrógeno; cada una de  $R^0$ ,  $R_3$  y  $R_4$  es alcoxi.

18a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16a, caracterizado en que  $R_2$  es hidrógeno; cada una de  $R_3$  y  $R_4$  es alquilo; y  $R^0$  es alcoxi.

20 19a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17a, caracterizado en que  $R^0$  es etoxi.

20a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18a, caracterizado en que  $R^0$  es etoxi; y cada una de  $R_3$  y  $R_4$  es metoxi.

25 21a.- Un procedimiento de acuerdo con la

17-4-74.

425238



reivindicación 19<sup>a</sup>, caracterizado en que R<sup>o</sup> es etoxi; y cada una de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es metilo.

5 22<sup>a</sup>.— Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado en que cada una de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> e Y es hidrógeno, cada una de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es alcoxi y R es metilo.

23<sup>a</sup>.— Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado en que cada una de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> e Y es hidrógeno; y R<sup>o</sup> es alcoxi.

10 24<sup>a</sup>.— Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado en que cada una de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> e Y es hidrógeno; y cada una de R<sup>o</sup>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es alcoxi.

15 25<sup>a</sup>.— Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado en que cada una de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, Y y R<sub>5</sub> es hidrógeno; cada una de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es metoxi; y R es metilo.

20 26<sup>a</sup>.— Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado en que cada una de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, Y y R<sub>5</sub> es hidrógeno; cada una de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es metoxi y R es COR<sup>o</sup> en donde R<sup>o</sup> es etoxi.

27<sup>a</sup>.— Un procedimiento para la preparación de una pirimidin-4-(3H)-ona.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

17-4-74.

425238

-2 MAYO



Esta Memoria consta de ciento cincuenta y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

- 2 MAYO 1974

P. A.

ALDORE DE BARRERA  
For Foros

17-4-74.

G.D.S.

- 157 -